

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



MAPEO LINFÁTICO Y ULTRAESTADIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

TESIS DOCTORAL

Begoña Díaz de la Noval

DIRECTORES

M^a Dolores Diestro Tejeda

Javier de Santiago García

MADRID, 2018

TÍTULO

Mapeo linfático y ultraestadificación del ganglio centinela en cáncer de endometrio.

DOCTORANDO

D.^a Begoña Díaz de la Noval

LUGAR DE PRESENTACIÓN

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina y Cirugía

LUGAR DE INVESTIGACIÓN

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario La Paz

DIRECTORES

D.^a María Dolores Diestro Tejeda
D. Javier de Santiago García

TÍTULO A QUE OPTA

Doctor en Medicina

AÑO DE PRESENTACIÓN

2018

*“Aprendí que el coraje no es la ausencia de miedo, sino el triunfo sobre él.
El hombre valiente no es aquel que no siente miedo, sino el que conquista ese miedo.”*

Nelson Mandela.

AGRADECIMIENTOS

No cabe duda de que una tesis es por definición un trabajo individual. En cualquier caso, no es menos cierto que una tarea de la profundidad e intensidad de una investigación académica no puede ser llevada a cabo solamente con la participación individual y solitaria de una sola persona. Para poder obtener el fruto deseado es necesario el apoyo, la colaboración y el consejo de muchos actores, ya sea de forma individual o en grupo, aportando tanto su saber profesional como su soporte personal. En las siguientes líneas, muestro mi agradecimiento a estas personas.

A los Departamentos de Medicina Nuclear y Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz, por su inestimable colaboración. Mostrar mi respeto y gratitud a la Dra. Escabias y a los Dres. Hardisson y Berjón, por sus aclaraciones y apoyo metodológico.

A la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), en especial a Mariana Díaz y Francisco Gayá, por su imprescindible colaboración, explicaciones e infinita paciencia.

A los Dres. Zapardiel y Hernández, de la Unidad de Ginecología Oncológica, mi gratitud por sus consejos.

A Alberto Calderón, mi principal apoyo lejos de casa, por su entereza y comprensión a pesar de todo lo vivido en estos últimos años. Gracias por estar a mi lado.

A mi hermano, por el soporte técnico y estar siempre pendiente de mí.

A mis padres, a quienes todo les debo. Gracias por transmitirme la capacidad de trabajo y voluntad que han sido mi estímulo durante estos años.

A mi abuela, porque te tengo siempre presente.

Para finalizar quiero mostrar mi agradecimiento de un modo muy especial a mis directores de tesis, los Dres. Diestro Tejeda y de Santiago García, por tantas veces que me han orientado y por su apoyo incondicional. Quizás pueda parecer extraño, pero una de las

mejores virtudes de una persona que se dedica a la docencia es, en mi opinión, su capacidad para conseguir que el alumno se supere y sea capaz de alcanzar el objetivo propuesto. En mi caso, así ha sido, habéis sido mi guía para mejorar en muchos aspectos personales y profesionales, y confío en que la experiencia será un grado alcanzado con el tiempo.

Gracias a todos/as.

RESUMEN

Introducción. La cirugía es el principal procedimiento de estadificación del cáncer de endometrio en estadios clínicos iniciales. La linfadenectomía ofrece una baja tasa de detección del ganglio metastásico, sin haber demostrado un efecto terapéutico. De manera que la obtención y estudio histológico del ganglio centinela pueden ser una alternativa a la linfadenectomía.

La hipótesis de trabajo establece que, tanto la detección quirúrgica del ganglio centinela como su análisis histológico por ultraestadificación, supondrían una mejor estadificación quirúrgica de las pacientes con estadios iniciales de cáncer de endometrio. El objetivo principal es la aplicabilidad de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela como método seguro y efectivo frente a la linfadenectomía. Como objetivos secundarios se analiza el mapa linfático de drenaje uterino y la técnica de ultraestadificación.

Método. Se realizó un estudio longitudinal unicéntrico en pacientes con cáncer de endometrio, tumor confinado al útero e intervención por vía laparoscópica en el Hospital Universitario La Paz. Los ganglios centinela fueron detectados con inyección única o combinada de radiocoloide y colorante a nivel cervical. En todas las pacientes se realizó la detección del ganglio centinela, completando con la linfadenectomía según riesgo prequirúrgico. El análisis diferido del ganglio centinela se realizó mediante la ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica, combinándose en un grupo de pacientes junto con la ultraestadificación molecular. Tanto la detección de macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas fueron consideradas positivas para metástasis linfática.

Resultados. Desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016 se incluyeron 143 pacientes, 118 (82,5%) casos tipo I y 25 (17,5%) casos tipo II. Según el estadio clínico de la FIGO, 77 (53,8%) pacientes se clasificaron como estadio IA, 58 (40,6%) pacientes estadio IB, 4 (2,8%) pacientes estadio II y 4 (2,8%) pacientes estadio IIIA.

Se obtuvo marcaje prequirúrgico del ganglio centinela en 123 (93,2%) pacientes, con detección bilateral en 78 (59,1%). Se detectó quirúrgicamente al menos un ganglio centinela en 135 (94,4%) pacientes, siendo bilateral en 108 (75,5%), con una media de $2,8 \pm 1,2$ ganglios centinela por paciente. La localización quirúrgica más frecuente del ganglio centinela fue el área obturatriz (38,9%), seguido del área ilíaca externa (34,4%), con un 3,6% de ganglios centinela paraaórticos. No se produjeron reacciones adversas relacionadas con el trazador, siendo la biopsia selectiva de ganglio centinela un procedimiento de menor morbilidad que la linfadenectomía ($p < 0,05$).

La biopsia selectiva de ganglio centinela detectó el 80% de las pacientes con estadio avanzado por metástasis linfática, el 65% a expensas de bajo volumen tumoral. Respecto a la linfadenectomía, la biopsia selectiva de ganglio centinela detectó 1,7 veces más pacientes, con una proporción de ganglio centinela metastásico único del 70%. De las pacientes que aumentaron de estadio tras la cirugía, en el 51,3% el ganglio centinela fue metastásico. Se determinó una capacidad diagnóstica con una sensibilidad del 60%, una especificidad del 87,7%, un valor predictivo negativo del 96,1% y una tasa de falso negativo del 3,2%, valores ajustados por detección bilateral del ganglio centinela y linfadenectomía. La proporción de casos falso negativo en la técnica para el grupo de pacientes de alto riesgo fue del 11,4%.

La ultraestadificación molecular con método de *One-Step Nucleic Acid Amplification* (OSNA) detectó 2,4 veces más pacientes con metástasis que la ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica. La ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica no identificó

el 75% de ganglios con metástasis por OSNA, de los que el 62,5% fueron valorados como micrometástasis por OSNA. Se determinó una capacidad diagnóstica con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 90,9%, un valor predictivo negativo del 95,2% y tasa de falso negativo del 3,8%.

La mediana en el tiempo de seguimiento fue de 25,1 (rango intercuartílico 28,5) meses con supervivencia libre de enfermedad del 84,4% y supervivencia global del 93,3%. La detección de metástasis linfática (hazard ratio [HR]=3,78; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,38 – 10,34; p=0,009) y el tipo histológico (HR=3,91; IC95%: 1,57 – 9,73; p=0,003) fueron los dos factores independientes asociados con la recaída.

Conclusiones. La biopsia selectiva de ganglio centinela se puede establecer como un método oncológicamente seguro y efectivo en la estadificación quirúrgica de estadios iniciales por cáncer de endometrio de riesgo bajo e intermedio.

La aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela presupone una disminución en la morbilidad quirúrgica y a largo plazo, con un incremento en la detección de metástasis linfática (principalmente a expensas de detectar bajo volumen tumoral), seleccionando el grupo de pacientes que se beneficiarían de una modificación en la conducta terapéutica.

Se necesitan estudios prospectivos que determinen la conducta óptima y el pronóstico ante la detección de metástasis de bajo volumen, así como la utilidad de la técnica en pacientes de alto riesgo.

DESCRIPTORES

Biopsia selectiva de ganglio centinela; cáncer de endometrio; mapeo linfático; ultraestadiaje; valor predictivo de las pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

Introduction. Surgery is the main staging procedure for early stages of endometrial cancer. Lymphadenectomy provides a low detection rate of lymphatic metastasis, without having demonstrated a therapeutic effect, so that the collection and histological analysis of the sentinel lymph node might be an alternative to lymphadenectomy.

The hypothesis postulates that both the surgical detection of the sentinel lymph node and its histological analysis by ultrastaging would suppose a better surgical staging for the patients with initial stages of endometrial cancer. The main aim is the applicability of the sentinel lymph node biopsy as a safe and effective method compared with lymphadenectomy. As secondary aims, the uterine lymphatic mapping and the ultrastaging technique are analyzed.

Method. A longitudinal single-centre study was conducted, patients with endometrial cancer and tumour confined to the uterus were included and scheduled for laparoscopic surgery at La Paz University Hospital. The sentinel lymph nodes were detected with a single or combined cervical injection of radiocolloid and dye at the 3 and 9 o'clock positions. The sentinel lymph node detection occurred in all cases, and subsequent systematic lymphadenectomy was performed according to the preoperative risk. Deferred sentinel lymph node analysis was performed by histological ultrastaging and immunohistochemistry combined, in a group of patients, with molecular ultrastaging. Macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumour cells were all considered node-positive.

Results. From January 2012 to December 2016, 143 patients were included: 118 (82.5%) type I and 25 (17.5%) type II. According to the FIGO clinical stage, 77 (53.8%) patients were classified as clinical stage IA, 58 (40.6%) as IB, 4 (2.8%) as II, and 4 (2.8%) as IIIA.

Preoperative sentinel lymph node was detected in 123 (93.2%) patients; bilateral mapping was achieved in 78 (59.1%). There was a surgical detection of at least one sentinel lymph node in 135 (94.4%) patients, and bilateral detection in 108 (75.5%), with an average of 2.8 ± 1.2 sentinel lymph nodes per patient. No adverse reactions related to the tracer have been reported, being the sentinel lymph node biopsy a less morbid procedure than lymphadenectomy ($p < 0.05$).

The sentinel lymph node biopsy detected the 80% of patients with advanced stage by lymphatic metastasis, 65% of the due to low-volume metastases. Regarding lymphadenectomy, selective sentinel node biopsy detected 1.7 times more patients, with a single metastatic sentinel lymph node ratio of 70%. Of the patients with increased stage after surgery, 51,3% had a metastatic sentinel lymph node detected. A diagnostic accuracy with a sensitivity of 60%, a specificity of 87.7%, a negative predictive value of 96.1% and a false negative rate of 3.2% were estimated, rates adjusted for lymphadenectomy and bilateral detection of sentinel lymph node. The proportion of false negative cases in the technique for the group of high-risk patients was 11.4%.

The molecular ultrastaging using the *One-Step Nucleic Acid Amplification* (OSNA) method detected 2.4 times more patients with metastasis than histological ultrastaging and immunohistochemistry. Histological ultrastaging and immunohistochemistry did not identify 75% of nodes with metastases by OSNA; 62.5% were assessed as micrometastases. A

diagnostic accuracy with a sensitivity of 75%, a specificity of 90.9%, a negative predictive value of 95.2%, and a false negative rate of 3.8% were estimated.

The median follow-up was 25.1 (interquartile range 28.5) months with a disease-free survival of 84.4%, and an overall survival of 93.3%. Detecting lymphatic metastasis (hazard ratio [HR]=3.78; 95% confidence interval [CI]: 1.38–10.34; p=0.009) and histological type (HR=3.91; 95% CI: 1.57–9.73; p=0.003) have been the two independent factors related to relapse.

Conclusions. The sentinel lymph node biopsy can be established as an oncologically safe and effective method in the surgical staging of early stage endometrial cancer in low and intermediate risks.

The application of the sentinel lymph node biopsy presumes a decrease in surgical and long-term morbidity, with an increase in the detection of lymphatic metastasis, mainly at the expense of detecting low tumour volume, selecting the group of patients that would benefit from a modification in adjuvant therapy.

Prospective studies are required to determine optimal behaviour and prognosis in the detection of low-volume metastases, as well as the utility of the technique in high-risk patients.

DESCRIPTORS

Endometrial cancer; lymphatic mapping; predictive value of tests; sentinel lymph node biopsy; ultrastaging.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer de Endometrio

1.1.1. Epidemiología	17
1.1.2. Etiopatogenia	17
1.1.3. Histopatología	18
1.1.4. Diagnóstico	20
1.1.5. Estudio preoperatorio y de extensión	20
1.1.6. Estadificación quirúrgica	21
1.1.7. Factores de mal pronóstico	21
1.1.8. Tratamiento	22
1.1.9. Seguimiento	27
1.1.10. Pronóstico	28

1.2. Ganglio Centinela

1.2.1. Historia y concepto	29
1.2.2. Ganglio centinela en el cáncer de endometrio	30
1.2.2.1. Método de detección	31
1.2.2.2. Análisis histológico	45

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Antecedentes y estado actual	49
2.2. Planteamiento del problema	50
2.3. Hipótesis	50
2.4. Objetivos	50

3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

3.1. Selección y descripción de los participantes	52
3.2. Ética y legislación	52
3.3. Protocolo de actuación	54
3.4. Método de recogida de datos	64
3.5. Método estadístico	64

4. RESULTADOS

4.1. Características de la muestra	66
4.2. Diagnóstico y estudio de extensión	67
4.3. Histología, estadio y riesgo clínico	68
4.4. Detección prequirúrgica del ganglio centinela	69
4.5. Detección quirúrgica del ganglio centinela	71
4.6. Procedimiento quirúrgico	77
4.7. Estudio histológico	81
4.8. Estadio y riesgo posquirúrgico	101
4.9. Terapia adyuvante	103
4.10. Seguimiento	104

5. DISCUSIÓN

	108
5.1. Marcaje y detección prequirúrgica del ganglio centinela	109
5.2. Procedimiento quirúrgico y morbilidad	114
5.3. Análisis histológico del ganglio centinela: ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica	116
5.4. Relación entre la linfadenectomía y el ganglio centinela	124
5.5. Ultraestadificación molecular por método OSNA	127
5.6. Clasificación posquirúrgica y adyuvancia	128
5.7. Seguimiento	130
5.8. Aplicación clínica de la biopsia selectiva de ganglio centinela	131
5.9. Dificultades y limitaciones	137

6. CONCLUSIONES

138

ANEXO A: REFERENCIAS

140

ANEXO B: CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

154

ANEXO C: CONSENTIMIENTO INFORMADO

155

ANEXO D: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

156

ANEXO E: FORMULARIO ACCESS DE RECOGIDA DE DATOS

159

ABREVIATURAS

AM	Azul de Metileno
BSGC	Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela
BTV	Braquiterapia Vaginal
CE	Cáncer de Endometrio
CTA	Células Tumorales Aisladas
CK19	Citoqueratina 19
DA	Doble Anexectomía
GC	Ganglio Centinela
HT	Histerectomía Total Extrafascial
ICG	Verde de Indocianina
IEC	Invasión Extracapsular Ganglionar
IHQ	Inmunohistoquímica
ILV	Invasión Linfovascular
IM	Invasión Miometrial
LP	Linfadenectomía Pélvica
LPA	Linfadenectomía Paraaórtica
Me	Mediana
MM	Macrometástasis
NIR	Onda Electromagnética de Infrarrojo Cercano
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia (incluye RTE y BTV)
RTE	Radioterapia Externa
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
TD	Tasa de Detección
US	Ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
^{99m}Tc	^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina
μM	Micrometástasis

1. INTRODUCCIÓN

1.1.Cáncer de Endometrio

1.1.1. Epidemiología

En España el EC, con 5.963 casos nuevos en 2014, representa el 13% de los cánceres que afectan a la mujer y el 2,4% de cánceres totales, es el tercer cáncer más frecuente y prevalente de la mujer¹. Es la neoplasia más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados², y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario¹, con un riesgo de desarrollarlo a lo largo de la vida del 2,8%¹. Aunque a nivel mundial ocupa la sexta posición en frecuencia en las mujeres, en el ámbito europeo está en la cuarta posición después de los cánceres de mama, colon-recto y pulmón³.

La edad media al diagnóstico es la sexta década, con un 20% de los casos diagnosticados durante la premenopausia, siendo excepcional antes de los 40 años⁴.

1.1.2. Etiopatogenia

La mitad de los pacientes presentan factores de riesgo identificables. Los factores más importantes asociados con el desarrollo del CE (principalmente relacionados con el subtipo histológico endometriode) se relacionan con el estado hormonal, en concreto, a una mayor exposición estrogénica no compensada^{5,6}.

Existe agregación familiar en el 5% de pacientes con CE. El síndrome de Lynch o Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico (CCHNP)⁷, es el más frecuentemente asociado, con un riesgo acumulado de desarrollar un CE a lo largo de la vida del 30-60%^{8,9}.

Actualmente no se dispone de ninguna prueba que reúna las características adecuadas para realizar un programa de cribado poblacional en el CE. La *American Cancer Society* (ACS) recomienda que las mujeres menopaúsicas con criterios de riesgo deben ser informadas de los síntomas y consultar ante clínica⁵. En el caso de mujeres con un riesgo muy alto, como en el CCHNP se recomienda iniciar un seguimiento anual desde los 35 años y valorar la cirugía profiláctica ante el deseo genésico cumplido¹⁰.

Como factores protectores mencionar: la menarquia tardía, el uso de anticoncepción hormonal, los gestágenos, el hábito tabáquico y la actividad física¹¹.

1.1.3. Histopatología

El tipo histológico más común de CE es el adenocarcinoma, seguido del carcinosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado, carcinoma de células pequeñas y carcinoma transicional. Dentro del adenocarcinoma, el más frecuente es el endometriode (75-80%), seguido del adenocarcinoma seroso (<10%), carcinoma de células claras (4%) y adenocarcinoma mucinoso (1%).

Los adenocarcinomas endometrioides se clasifican según la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) en tres grados de diferenciación considerando la arquitectura de la lesión y la atipia nuclear: grado 1 (bajo grado) con $\leq 5\%$ del patrón tumoral con crecimiento sólido, grado 2 (grado medio) entre el 6-50% del componente tumoral sólido, y grado 3 (alto grado) con $>50\%$ del componente tumoral sólido¹². Según la guía del Colegio Americano de Patólogos (CAP) debido a que los carcinomas mucinosos están relacionados con los carcinomas endometrioides, pueden clasificarse según los mismos criterios. Los tumores serosos, de células claras y mesodérmicos mixtos se consideran como carcinomas de alto grado, siendo la gradación anterior no aplicable. Los carcinosarcomas

(que representaban el 40% de los casos de sarcomas uterinos) han sido reclasificados como una forma desdiferenciada o metaplásica del carcinoma endometrial, considerados por ello como tumores epiteliales de alto grado. Los demás subtipos histológicos se gradúan como: bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, otro o no especificado y no aplicable^{13,14,15}.

Bokhman⁷ propuso en 1983 la existencia de dos tipos de CE, tipo I o endometriode y tipo II o no-endometriode, en base a una distinta caracterización histológica, epidemiológica y de comportamiento clínico¹⁶ (Tabla 1.1)^{5,17}.

Tabla 1.1 Diferencias epidemiológicas, clínicas e histológicas según Criterios de Bokhman.

CLASIFICACIÓN MORFOLOGICA (CRITERIOS DE BOKHMAN)		
Característica:	TIPO I	TIPO II
Distribución	80–90%	10–20%
Función reproductiva	Disminuída	No afectada
Edad diagnóstico (años)	< 50	> 50
Asociación a estrógenos	Si	No
Asociación a obesidad, hiperlipemia y diabetes mellitus (Síndrome metabólico)	Si	No
Endometrio subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Lesión precursora	Hiperplasia compleja atípica o Neoplasia Endometrial Intraepitelial	Carcinoma Endometrial Intraepitelial
Grado tumoral	G1-G2-G3	Alto grado-Indiferenciado-no gradable
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial de diseminación ganglionar linfática	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Expresión de receptores hormonales (estrógenos y/o progestágenos)	Alta	Baja o nula
Supervivencia a 5 años	86%	59%
Tipo histológico más frecuente	Endometriode	Seroso (WT1-, a diferencia del seroso de ovario)
Estadio al diagnóstico	Inicial (FIGO I–II)	Avanzado (FIGO III–IV)
Mutaciones asociadas	PTEN mutado no expresado, k-ras, PIK3CA, ARID1A, FGFR2, MMR, IMS.	P53 mutado no expresado, IMP3 amplificado y PPP2R1A (seroso), PIK3CA, HER2 amplificado.

Fuente: Oncoguía en cáncer de endometrio de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), 2016⁵.

Recientemente, el análisis del *The Cancer Genome Atlas*, ha propuesto la identificación de cuatro subgrupos moleculares distintos⁸ según las características genómicas que diferencian a los dos tipos en: POLE (polimerasa-ε) ultramutado, IMS (inestabilidad de microsatélites) hipermutado, número de copias bajo (endometrioides) y número de copias alto (seroso-like).

1.1.4. Diagnóstico

El signo más frecuente de debut precoz es el sangrado uterino anormal. Otros síntomas menos comunes incluyen el dolor y/o el sangrado al orinar, la dispareunia, el dolor pélvico, la alteración en el flujo vaginal, la secreción purulenta por genitales en pacientes de avanzada edad y la pérdida de peso, entre otros. En ausencia de síntomas, se diagnostican ante citología de cribado^{18,19}, endometrio engrosado ecográficamente o hallazgo inesperado en pieza de histerectomía realizada por otro motivo.

El diagnóstico es histológico a partir de material de una biopsia endometrial. Si no se puede realizar la biopsia endometrial, la muestra es inadecuada o es negativa y persiste la clínica, se recomienda realizar una histeroscopia o legrado uterino⁵.

1.1.5. Estudio preoperatorio y de extensión

El estudio prequirúrgico, según el protocolo y la disponibilidad de cada institución⁵, permitirá una evaluación preoperatoria de la extensión local y sistémica⁵. Es imprescindible realizar una adecuada anamnesis, completa exploración clínica y ecografía ginecológica abdominopélvica, dirigiendo el estudio de extensión en función de los hallazgos²⁰. En tumores de bajo riesgo e invasión miometrial (IM) inferior al 50%, la ecografía ginecológica puede ser suficiente como estudio de extensión. Ante casos de riesgo intermedio (como se verá luego) o sospecha de afectación extrauterina se solicita la resonancia magnética (RM)

pélvica con campos paraaórticos⁸. Ante otros hallazgos, tumor de alto riesgo (como se verá luego) o sospecha de enfermedad avanzada, se amplía con la tomografía computerizada (TC) abdominopélvica y, ante dudas o extensión tumoral, la tomografía por emisión de positrones (PET-TC). En caso de controversia en la IM, se podría valorar estudio intraoperatorio²⁰. El marcador tumoral CA125, dado su bajo rendimiento en el diagnóstico, se recomienda solicitarlo en estadios avanzados, histología tipo II y durante el seguimiento²⁰.

1.1.6. Estadificación quirúrgica

Desde 1988 la estadificación del CE es quirúrgica²¹, según establece la FIGO^{5,13,22} (Tabla 1.2).

Tabla 1.2 Clasificación por estadios de la FIGO (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, actualización de 2009) para cáncer de endometrio.

Estadio	Subestadio	Descripción
I	Tumor confinado al útero	
	IA	Invasión del miometrio < 50% del espesor.
	IB	Invasión del miometrio ≥ 50% del espesor.
II	Tumor que invade el estroma cervical sin extenderse más allá del útero.	
III	Extensión local y/o regional del tumor.	
	IIIA	Invasión de la serosa del cuerpo uterino y/o anejos.
	IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
	IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraórticos.
	IIIC1	Metástasis en ganglios pélvicos.
	IIIC2	Metástasis en ganglios paraórticos con o sin ganglios pélvicos metastásicos.
IV	Tumor que invade la mucosa vesical y/o rectal o metástasis a distancia.	
	IVA	Invasión de la mucosa vesical y/o rectal
	IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intra-abdominales y/o ganglios inguinales.

La clasificación incluye el carcinosarcoma. La afectación glandular endocervical es estadio I. La citología positiva se debe reportar de forma separada sin que modifique el estadio²².

1.1.7. Factores de mal pronóstico

La primera vía de diseminación tumoral del CE es la circulación linfática, condicionando que sea su principal factor pronóstico²³. Aunque el sistema de estadificación FIGO es factor pronóstico *per se*, la IM ≥50% (principal factor independiente de recaída²⁴),

el alto grado histológico, la presencia de invasión linfovascular (ILV), el tipo histológico II, la afectación cervical y otros factores extrauterinos como la citología peritoneal positiva^{25,26,27} o la extensión a los anejos, son otros factores de riesgo que podrían implicar cambios en la conducta terapéutica^{28,29}. La ausencia o un bajo número de receptores de progesterona implica un peor pronóstico¹⁶. Otros factores menores implicados son el tamaño tumoral ≥ 2 cm y la edad >60 años⁵.

Considerando el riesgo de recurrencia, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) establece una clasificación prequirúrgica que orientará en la planificación de la cirugía por CE en estadio inicial (Tabla 1.3)⁹.

Tabla 1.3 Categorías de riesgo prequirúrgico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)⁹.

Categoría de Riesgo	Características prequirúrgicas	
Bajo	Tipo I	Estadio IA G1-G2
Intermedio	Tipo I	Estadio IA G3 Estadio IB G1-G2
Alto	Tipo I	Estadio IB G3
	Tipo II	Estadio IA o IB

Tipo I = histología endometriode; Tipo II = histología no-endometriode.

1.1.8. Tratamiento

1.1.8.1. Quirúrgico

Los dos objetivos principales de la cirugía en estadios iniciales son la resección del tumor y la correcta estadificación para la adecuación del tratamiento adyuvante²⁰. En casos seleccionados, por estadio avanzado o recurrencia, se planificará cirugía radical si es factible la citorreducción completa, seguido de adyuvancia²⁰.

La cirugía de resección del tumor puede limitarse a la histerectomía total extrafascial (HT) y doble anexectomía (DA). La estadificación completa incluye disección de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, con/sin lavado peritoneal y biopsias peritoneales.

La omentectomía no es obligatoria en los casos de carcinoma de células claras, pero debe considerarse cuando existe un componente seroso²⁰. La histerectomía radical puede realizarse en el contexto de la citorreducción, no siendo indicación por infiltración del cérvix o el parametrio⁹. La cirugía puede realizarse por técnicas mínimamente invasivas, por acceso vaginal o laparotómico³⁰, siendo el abordaje laparoscópico la primera elección^{5,31}.

La toma de decisiones puede hacerse sobre la base del estudio prequirúrgico y características clinicopatológicas, o solicitando un estudio intraoperatorio⁵, aunque ambos pueden presentar discrepancias con el resultado final^{16,32}.

1.1.8.1.1. Linfadenectomía

En la actualidad, la linfadenectomía se considera herramienta diagnóstica con valor terapéutico limitado³³. Solamente entre el 10% al 20% de las pacientes con CE en estadios iniciales que se someten a cirugía con linfadenectomía sistemática (pélvica bilateral y paraaórtica infrarrenal) tienen metástasis linfática³⁴. No existe una prueba radiológica ni modelo predictivo suficientemente sensible para detectar prequirúrgicamente la afectación ganglionar^{35-38,39,40}. De manera que la presencia de factores de riesgo determinan la indicación de la linfadenectomía²⁰, y el estado de los ganglios linfáticos la adyuvancia, limitando la toxicidad con igual supervivencia.

El principal aspecto de tal debate, es el impacto de la linfadenectomía en la supervivencia de las pacientes con estadio inicial por CE. Los dos únicos estudios multicéntricos randomizados realizados, y las revisiones de la Cochrane para 2011 y 2016⁴¹, no han demostrado un beneficio terapéutico de la linfadenectomía, a expensas de un incremento en la morbilidad^{42,43}. Otros trabajos como el GOG-99 y la serie *Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma* (PORTEC), sugieren que la linfadenectomía

no afecta a la supervivencia en pacientes con tumores de riesgo intermedio^{23,44}. Sin embargo, el estudio retrospectivo *Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy* (SEPAL)⁴⁵, objetiva que la realización de la LP y LPA, no así la LP aislada, mejoran la SG (HR=0,53; IC95%: 0,38-0,76; p=0,0005) con un beneficio en los pacientes con CE de riesgo intermedio o alto (HR=0,44; IC95%: 0,30-0,64; p<0,0001). El grupo de la Clínica Mayo⁴⁶ concluye que la linfadenectomía podría obviarse en el 30% de los pacientes de bajo riesgo (IA G1-G2 y tamaño tumoral <2 cm), con una proporción del 0,8% (0,3-1%) de metástasis linfática⁴⁷. Según el reciente consenso de la ESMO-ESGO-ESTRO²⁰, se establece la recomendación de: realizar la linfadenectomía sistemática en tumor de alto riesgo, no siendo indicada ante un bajo riesgo, y en tumores de riesgo intermedio, aunque no hay suficiente evidencia de un beneficio en la supervivencia de la linfadenectomía, se puede realizar con fines de estadificación y en la orientación del tratamiento adyuvante.

La LPA se debe hacer hasta el nivel de vasos renales (vena renal izquierda) incluyendo vasos gonadales^{46,48,49}, no habiendo demostrado utilidad el muestreo ganglionar⁵⁰. Respecto al número de ganglios adecuado, dos estudios retrospectivos objetivan una mejor supervivencia si al menos se obtienen 10 a 12 ganglios⁵¹. Sin embargo, el recuento de ganglios es una medida imperfecta, siendo más adecuado considerarlo criterio de calidad por parte del equipo quirúrgico⁵².

1.1.8.2. Tratamiento adyuvante.

La nueva clasificación de riesgo posquirúrgico, publicada en el consenso ESMO-ESGO-ESTRO²⁰, orienta la adyuvancia según criterios anatomopatológicos (Tabla 1.4). El consenso reconoce el impacto pronóstico adverso tanto del alto grado como de la presencia de ILV, lo que ha supuesto la subdivisión del riesgo intermedio, a diferencia de la clasificación de riesgo prequirúrgico de la ESMO⁹.

Tabla 1.4 Clasificación de riesgo posquirúrgico según el consenso ESMO-ESGO-ESTRO ²⁰.

Grupo de Riesgo	Estadio Quirúrgico	Histología	Adyuvancia recomendada		
Bajo	IA	Tipo I, G1-G2, ILV-	No adyuvancia		
Intermedio	IB	Tipo I, G1-G2, ILV-	BTV	No adyuvancia es opcional si edad < 60 años.	
Intermedio-Alto ⁽¹⁾	IA	Tipo I, G3, ILV +/-	Estadificación ganglionar <i>realizada</i>	• BTV • No adyuvancia es opcional	
			Estadificación ganglionar <i>NO realizada</i>	• RTE (si ILV+) • BTV (si G3 ILV-)	
	IA/IB	Tipo I, G1-G2, ILV+	QT (beneficio incierto)		
Alto	IB	Tipo I, G3, ILV +/-	Estadificación ganglionar <i>realizada</i>	RTE ± BTV QT (en investigación)	
			Estadificación ganglionar <i>NO realizada</i>	RTE ± QT	
	II/III (sin enfermedad residual)	Tipo I	Estadio II	Estadificación ganglionar <i>realizada</i>	• G1-G2 ILV-: BTV • G3 o ILV+: RTE ⁽²⁾ ± BTV; QT en investigación
				Estadificación ganglionar <i>NO realizada</i>	• RTE + BTV • G3 o ILV+: RTE + BTV + QT
		Estadio III (sin enfermedad residual)	QT + RTE		
	I/II/III (sin enfermedad residual)	Tipo II	Seroso-Célula clara (estadificación realizada)	• IA ILV-: BTV (no QT) • ≥IB: QT + RTE	
			Carcinoma indiferenciado / Carcinosarcoma, Mixto >10% (estadificación realizada)	QT + RTE	
Avanzado	III (enfermedad residual) IVA	QT ± RTE ± BTV Hormonoterapia Otros agentes			
Metastásico	IVB				

Se tiene en cuenta la clasificación FIGO 2009, subtipo histológico y características histológicas como el grado tumoral o la presencia de ILV. ⁽¹⁾ El grupo de investigación del GOG define en sus estudios los grupos de riesgo en función de la edad, alto grado histológico, invasión miometrial ≥50% y la presencia de invasión linfovascular tumoral. Así, las pacientes con riesgo intermedio-alto se definen como: edad <50 años con presencia de 1 factor de riesgo, edad entre 50 a 70 años con presencia de 2 factores de riesgo y edad >70 años con la presencia de los 3 factores de riesgo. ⁽²⁾ En estadios iniciales RTE pélvica y en avanzados o alto riesgo RTE pélvica ± paraaórtica. ESGO = European Society of Gynaecological Oncology; ESTRO = European Society for Radiotherapy and Oncology; Tipo I = histología endometriode; Tipo II = histología no-endometriode; ILV = invasión linfovascular; (+) = presencia; (-) = ausencia; G = grado de diferenciación tumoral; RTE = radioterapia externa; BTV = braquiterapia vaginal; QT = quimioterapia.

1.1.8.2.1. Radioterapia

La RT se ha consolidado como el tratamiento adyuvante de primera elección para el CE. En vista de los buenos resultados de control local, sin efectos tóxicos mayores, la BTV es el tratamiento adyuvante estándar para pacientes con estadio inicial. Dado el bajo riesgo de

recaída, no se aconseja la RT adyuvante en el CE de bajo riesgo⁵³. En pacientes con tumor de riesgo intermedio, cuatro estudios randomizados han analizado la utilidad de la radioterapia externa (RTE), asociada o no a BTV⁵⁴, demostrando que la RTE pélvica proporciona un mejor control locorregional, sin superioridad en la supervivencia y con una mayor proporción de complicaciones.

La nueva clasificación ESGO-ESMO-ESTRO incluye la ILV como factor determinante de la categoría de riesgo intermedio-alto²⁰. Tanto en el estudio PORTEC-1 como en el GOG-99 las pacientes con tumor de riesgo intermedio-alto, no así en el de riesgo intermedio, obtendrán el máximo beneficio en la disminución del riesgo de recaída con RTE⁵⁴. En un sub-análisis del PORTEC-1 y -2 se demuestra que la RTE pélvica reduce el riesgo de recaída locoregional (HR=0,3; IC95%: 0,8-9,1; p=ns)²⁰. El estudio randomizado de Sorbe *et al.* consolidó la indicación de BTV y RTE adyuvante en estadios iniciales de riesgo intermedio e intermedio-alto por CE al mejorar el control locorregional sin modificar la SG, aunque incrementó los efectos tóxicos⁵⁵.

En pacientes de alto riesgo la RTE permite el control local de la recaída, sin modificar la tasa de enfermedad a distancia, por lo que se valorará la asociación de QT^{54,56}.

En caso de contraindicación médica a la intervención o cirugía incompleta, la RT puede ser una opción, aunque con tasas de curación inferiores a la cirugía. La BTV estaría indicada en estadios I de bajo riesgo o intermedio, añadiendo la RTE en caso de alto riesgo o estadio superior⁵⁷.

1.1.8.2.2. Quimioterapia

La QT se ha convertido en un componente importante del tratamiento adyuvante debido a que muchos pacientes con tumor de alto riesgo tendrán enfermedad o recurrencia

fuera de la pelvis.

En estadios I y II, tres estudios han comparado la administración de QT con la RTE, no encontrando diferencias en cuanto a supervivencia o recurrencia, con un incremento en la incidencia de efectos tóxicos en el grupo de QT⁵⁸. Resultados preliminares de estudios fase III con radio-quimioterapia combinada en comparación con la RTE sola (PORTEC-3) o la QT sola (GOG-258) en CE de alto riesgo y estadio avanzado, no obtienen una mejora significativa en la SG/SLE, aunque se reducen las recaídas locales⁵⁹.

En estadios III-IV, la QT adyuvante es el tratamiento de elección. Los fármacos más activos son las antraciclinas, compuestos de platino y taxanos, con tasas de respuesta del 20-30%. El estándar en primera línea en ambos tipos histológicos 4 a 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel, seguido de la opción de doxorubicina-cisplatino⁶⁰.

Respecto a la adyuvancia en segunda línea, no hay un tratamiento estándar²⁰. En investigación dianas terapéuticas e inmunoterapia con resultados prometedores⁶⁰.

La hormonoterapia no ha demostrado su utilidad en los estadios iniciales con estadificación quirúrgica adecuada⁵. Sí puede valorarse como opción de mantenimiento en pacientes con histología endometriode en casos ni operables ni tributarios de RT, y en lugar de la QT ante recidiva o enfermedad avanzada con histología de bajo grado o intermedio con expresión de receptores de progesterona^{5,8,20}.

1.1.9. Seguimiento

El objetivo del seguimiento es la detección precoz de la recaída⁵. Puesto que la mayoría de recaídas ocurrirán en los primeros tres años del tratamiento inicial, es recomendable instruir a la paciente de los posibles signos/síntomas de alerta, con un seguimiento clínico y exploración física cada 3 o 6 meses en los dos primeros años, después

semestral hasta el quinto año, y ulteriormente anual⁹. Durante el seguimiento, es importante tener en cuenta la necesidad de consejo genético y de realizar actividades preventivas⁵⁹.

Las pruebas de imagen deben ser dirigidas en caso de sospecha clínica o en el seguimiento de estadios avanzados; sin demostrarse un beneficio en la supervivencia de pacientes asintomáticas⁵. No se recomienda el uso rutinario de la citología de cúpula vaginal⁹ y la determinación analítica de CA125 es más adecuada para estadios avanzados e histología tipo II⁵.

1.1.10. Pronóstico

El patrón de recurrencia varía desde localizado en cúpula vaginal, locorregional pélvico, diseminación abdominal, o metástasis a distancia en el pulmón, los huesos o el cerebro⁶¹.

En España, la SG a 5 años, estandarizada por edad, de las pacientes diagnosticadas en el periodo 2003-2007, fue del 74,4%¹. La SG a 5 años puede variar de 92% a 42% en estadio FIGO I dependiendo de sus características histológicas⁶². Independientemente del tipo histológico, la estimación de la SG a 5 años por estadio es del 85-90% en estadio I⁶³ (siendo del 95,3% si IM superficial e histología G1-G2, y del 75% si tumor limitado al útero con IM $\geq 50\%$), del 67 - 76% en estadio II, y del 26% en estadios avanzados (50-65% estadio III⁵⁶, 20-25% estadio IV)^{20,64}. Ante afectación ganglionar, la SG media a 5 años disminuye del 88% al 47%, siendo del 75% ante metástasis en ganglios pélvicos y del 38% en caso de metástasis en ganglios paraaórticos^{65,66}.

1.2.Ganglio Centinela

1.2.1. Historia y concepto

Los orígenes del mapeo linfático datan de hace más de 100 años, cuando Sappey inyectó mercurio en la piel de cadáveres para delinear las vías linfáticas cutáneas^{67,68}. La linfoescintigrafía fue descrita por Shearman y Ter-Pogossian en 1953, ambos confirmaron la hipótesis de Sappey de que el drenaje linfático ocurre de una manera ordenada y predecible⁶⁸.

El origen del drenaje linfático de los tumores y sus implicaciones en la estadificación quirúrgica se remonta a 1850 con los trabajos de Virchow y Haldsted en la linfadenectomía axilar radical por cáncer de mama. Se parte de la idea de que determinados tumores tienen un primer ganglio al que llega el flujo linfático desde el tumor primario (o más bien, de un órgano o segmento de un órgano)⁶⁹. En tumores linfotropos, ese sería el primer sitio en afectarse. La definición conlleva la admisión de una serie de fundamentos, como que el flujo linfático es ordenado y previsible, que las células tumorales se diseminan secuencialmente, o que el estado del GC predice el estado del resto de la estación ganglionar^{70,71}.

Gould *et al.*⁷², estudiando los cánceres de parótida, fueron los primeros en acuñar el término ganglio centinela (GC). En 1977, Cabanas realiza el procedimiento en un paciente con cáncer de pene⁷³. En 1992, Morton introdujo la técnica para el estadiaje de los melanomas en estadio clínico inicial⁷⁴.

Giuliano *et al.*⁷⁵ aplicaron la técnica de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) a pacientes con cáncer de mama, inyectando el radiofármaco ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina. Sus resultados redujeron la morbilidad de la linfadenectomía axilar, simplificando el procedimiento quirúrgico, sin modificar la SG⁷⁶.

El concepto de GC es aplicable también al cáncer de vulva y más recientemente en cérvix uterino, como una alternativa a la linfadenectomía sistemática en la estadificación quirúrgica⁷⁷. En 1994 Levenback *et al.*⁷⁸, realizan la técnica inyectando colorante azul a pacientes con cáncer de vulva. Concluyen que el estado del GC era predictor del estado patológico de la cadena inguinal ipsilateral. En el cáncer de cérvix, aún no está estandarizado, aunque la mayoría de los grupos dedicados a la ginecología oncológica realizan el procedimiento en la práctica clínica habitual, en el marco de proyectos de investigación, y lo han incluido en sus protocolos clínicos⁷⁹.

1.2.2. Ganglio centinela en el cáncer de endometrio

En 1996 Burke *et al.*⁸⁰ introduce la BSGC como un método eficaz de estadificación quirúrgica en pacientes con CE. En 2008 una eficiente propuesta del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC)⁷¹, de inclusión de la BSGC en la estadificación quirúrgica de los pacientes con CE y estadio inicial, ha permitido renovar el interés en la técnica⁸¹, con una importante evolución durante la última década.

La contribución del GC en la estadificación quirúrgica supone un cambio en el paradigma de la linfadenectomía en el CE⁸². La linfadenectomía forma parte de la estadificación quirúrgica del CE¹¹³; pero en ausencia de metástasis linfática esta carece de valor diagnóstico^{114–116}, aportando morbilidad⁸⁷. El GC representaría una conducta intermedia entre la no evaluación del estado de los ganglios linfáticos y la disección completa pélvica y paraaórtica^{84,88}. La identificación precisa de la vía principal de drenaje uterino incrementa la probabilidad de detectar metástasis durante el mapeo linfático del GC⁸. Esta información, proporcionada por el GC, modificará la actitud terapéutica, con un potencial beneficio tanto en el pronóstico, como en la supervivencia y en la calidad de vida⁸⁹.

1.2.2.1. Método de detección

Teóricamente, el método ideal para el estudio del GC en CE debe cumplir los siguientes requisitos:

- 1) Causar las mínimas molestias a la paciente, ser fácil de realizar y reproducible.
- 2) Ser un procedimiento preoperatorio que permita planificar el abordaje quirúrgico de acuerdo con la localización anatómica del GC.
- 3) Permitir un abordaje laparoscópico de acuerdo con el concepto de cirugía mínimamente invasiva.
- 4) Permitir la detección del GC sin disección completa del espacio retroperitoneal.
- 5) Obtener un mapa linfático representativo del drenaje tumoral o, al menos, del drenaje del cuerpo uterino⁹⁰.

1.2.2.1.1. Drenaje linfático del útero

A diferencia de los tumores superficiales, como el melanoma, la fisiología del drenaje linfático en tumores profundos o viscerales no está bien establecida⁹¹. Así, el drenaje del útero, además de bilateral, es complejo y con la posibilidad de observar ganglios linfáticos aberrantes o en tránsito⁹². Anatómicamente se establecen tres segmentos de drenaje linfático del útero (numeración en la Figura 1.1):

- 1) El *segmento uterino inferior* drena desde el paracérvix al parametrio y al ligamento ancho, pasando por las cadenas linfáticas obturatriz, ilíaca interna e interilíaca.
- 2) El *tercio medio* uterino drena al ligamento redondo y a la cadena linfática ilíaca externa.
- 3) El *segmento uterino superior* drena a través del ligamento infundíbulo-pélvico, el plexo útero-ovárico y los vasos gonadales hacia la cadena linfática ilíaca común, los ganglios presacros y los ganglios paraaórticos⁹³.

Fisiológicamente se destacan dos vías linfáticas de drenaje del útero⁸:

- 1) La vía principal, o *paracervical superior* (Figura 1.1, flecha azul), situada en los troncos linfáticos del parametrio. Los vasos linfáticos del cuerpo uterino cruzan comúnmente la arteria umbilical obliterada, siendo la localización más común del GC pélvico, ascendiendo por la parte superior de la región obturatriz, medial a los vasos ilíacos externos y ventral a los vasos hipogástricos⁹⁴.
- 2) Una vía menos común, la *paracervical inferior* (Figura 1.1, flecha verde), se observa generalmente cuando los vasos linfáticos no cruzan por la arteria umbilical obliterada y se mueven cranealmente a lo largo del mesouréter. En estos casos, el GC suele observarse en las cadenas linfáticas ilíaca interna, ilíaca común o presacra.
- 3) Se describe una tercera vía, o *infundíbulo-pélvica*, muy poco frecuente salvo inyección fúndica. Esta vía tiene drenaje principalmente fúndico hacia el ligamento ancho y la cadena linfática paraaórtica⁹⁵.

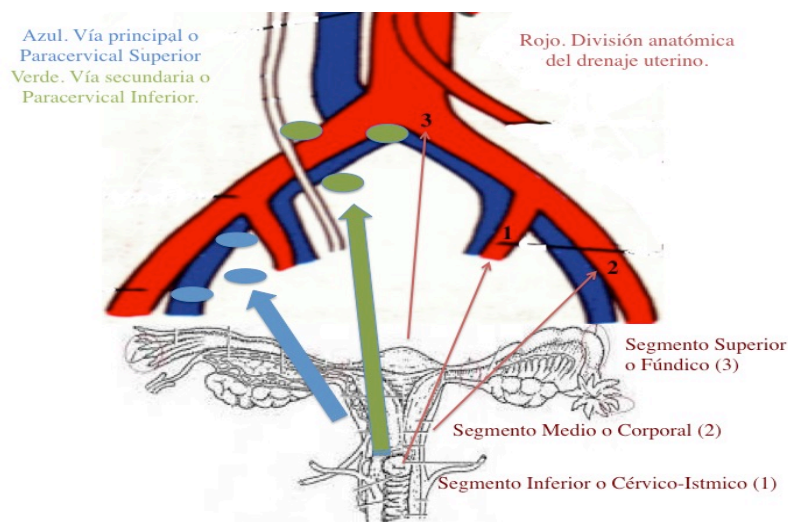


Figura 1.1 Drenaje linfático uterino.

1.2.2.1.2. Técnicas de inyección

Se han descrito tres áreas principales de inyección sobre el útero: 1) corporal, 2) endometrial y 3) cervical. Cada área ha sido evaluada con diferentes abordajes: histeroscópico, laparoscópico o ecoguiado transvaginal, e incluso con técnicas combinadas.

1) *Corporal*. La inyección puede ser subserosa o transmiometrial, en cara anterior, cara posterior o fundus uterino. La inyección corporal por laparotomía, utilizando el colorante azul como trazador, fue la primera técnica descrita. La vía subserosa presenta la dificultad de realizarse de forma intraoperatoria, lo que obliga a prescindir de la imagen linfogammagráfica y deja poco tiempo para que drene completamente el trazador, de conllevar a múltiples inyecciones⁸⁰, así como la distorsión anatómica en caso de miomas⁹⁶, y que puede no ser representativa de la lesión en caso de que el tumor no infiltre en el fundus uterino. La inyección en subserosa, debido a la ausencia de drenaje parametrial, presenta tasas de detección del 75-91% y bilateralidad del 50-57%^{96,97}, inferiores respecto a la inyección cervical ($p=0,005$)⁹⁵, aunque con un superior drenaje paraaórtico (31-40%)⁹⁸. El trabajo de Sawicki et al.⁹⁹ determina una inferior detección global con la inyección subserosa (74,4% vs. 91,5%, $p<0,05$), no habiendo diferencias en la bilateralidad (59,1% vs. 73,3%, $p=0,776$) ni en el drenaje paraaórtico (9,8% vs. 4,9%, $p=0,184$) respecto a la inyección cervical; resultados probablemente sesgados por el colorante azul en la inyección subserosa.

2) *Endometrial*. La infiltración intra- o peritumoral presentaría una validez superior por la proximidad respecto a la lesión tumoral^{93,100}. Desventajas de esta vía de inyección son una inferior tasa de bilateralidad y drenaje paraaórtico, condicionados por la localización y el tamaño de la lesión¹⁰¹. La inyección histeroscópica, obtiene una tasa de detección del 69-80%^{102,103}, con un mayor drenaje paraaórtico (hasta del 60%¹⁰⁰), sin haber demostrado superioridad frente a otras vías de inyección¹⁰⁴. El procedimiento de la inyección

histeroscópica es técnicamente más complejo e incómodo para la paciente. Trabajos recientes han concluido que la inyección histeroscópica no guarda correlación entre la localización del GC y la localización del tumor en la cavidad uterina¹⁰⁵. El riesgo de diseminación tumoral a cavidad abdominal ha demostrado ser irrelevante¹⁰⁶ y en caso de sellado previo de las trompas, la tasa de detección es inferior¹⁰⁷.

En 2013, el grupo del Hospital Clínic de Barcelona publica sus resultados con la técnica *Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer* (TUMIR), o inyección transvaginal ecoguiada. Es una técnica de fácil acceso y mínima morbilidad, pero precisa de ser realizada por profesionales experimentados. Se utiliza una dosis de 148 MBq de ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina (en un volumen de 8 ml) inyectados en cavidad anterior y posterior uterina peritumoral, obteniendo una migración del 90,5% e identificación laparoscópica del 74,3%. El drenaje fue pélvico en el 87,2%, en un 45,4% pélvico y paraaórtico y en el 12,8% paraaórtico aislado. La afectación metastásica del GC en histología de alto riesgo se presentó en el 24% de las pacientes, con extensión paraaórtica al 30% de los casos. El estudio concluye que la inyección transvaginal ecoguiada es representativa del drenaje tumoral y puede ser un método de detección prometedor en histología de alto riesgo, aunque se necesitan más estudios al respecto⁹⁰. La técnica TUMIR no ha demostrado diferencias respecto a la inyección histeroscópica ($p=0,2$)⁹⁰.

3) *Cervical*. La inyección cervical es la modalidad más reportada en estudios¹⁰⁸. Es una vía técnicamente segura y reproducible, ya que el cérvix uterino es accesible y raramente está distorsionado en una paciente con CE⁷¹. Obtiene un superior rendimiento en la tasa de detección (92%, rango 62-100%³³; $p=0,031$)⁸⁸ y bilateralidad (56% vs. 33%; $p=0,003$) que las inyecciones histeroscópica o subserosa^{109,110}. La desventaja es la inferior detección del

drenaje paraaórtico (IC95%: 3,4-10,1%) respecto a otras técnicas (7% cervical vs. 27% corporal; $p=0,001$)^{46,81,111,112}.

En cuanto al número de inyecciones, no se han demostrado diferencias entre la inyección en 2 o 4 cuadrantes (con tasas de detección del 92% vs. 88%; $p=0,38$), pero se produce una menor difusión tisular del trazador si la inyección se limita a 2 cuadrantes¹¹². El grupo del MSKCC recomienda que la inyección cervical en el CE sea bilateral (a las 3 y 9 h) tanto superficial (en la submucosa) a 1-3 mm, como profunda (en el estroma) a 1-2 cm. La inyección profunda llegaría así a istmo, asegurando un drenaje parametrial y la detección paraaórtica (incremento del 2% al 17%)³³. Aplicando esta técnica se obtiene 3 veces más detección de metástasis linfática ($p=0,045$) sin suponer un incremento en la tasa de detección global¹¹³.

No hay una técnica ideal ni superior, no existe la técnica que detecte con una bilateralidad absoluta¹⁰⁵, por lo que todas han mostrado buenos resultados, con ventajas y desventajas¹⁰⁹. Son frecuentes los estudios en que se combinan dos vías de inyección, cervical y subserosa⁹⁹ o sub-endometrial por histeroscopia y subserosa¹⁰³. La Tabla 1.5 compara las principales características de las técnicas de inyección comentadas.

Atendiendo a la revisión crítica de Frumovitz y Levenback¹¹⁴ la localización del tumor determinará la diseminación de la enfermedad, y la técnica de inyección reflejará o no el patrón de mapeo linfático. Algunos autores defienden métodos combinados justificando mejores rendimientos. Trabajos como el de Holub *et al.*¹¹⁵ combinan la inyección cervical y en subserosa, en otros trabajos con inyección cervical y fúndica, sin objetivarse una superioridad en tasa de detección (72,5-80%) o drenaje paraaórtico (4,9% vs. 9,8%; $p=0,18$) frente a los dos métodos por separado¹¹⁶.

Tabla 1.5 Características de las técnicas de inyección.

Característica	Corporal	Endometrial	Cervical
Vía de abordaje para a inyección:	Subserosa o transmiometrial vía laparoscopia o laparotomía	Histeroscopia Ecoguiado transvaginal	Transvaginal
Múltiples inyecciones	++	+	-
Influencia ante la distorsión anatómica o el tamaño tumoral	++	+	-
Incremento en el coste económico	+/-	+	-
Complejidad técnica	+/-	+	-
Reproducibilidad	+	-	++
Tasa de detección / Bilateralidad	+	++	++
Drenaje paraaórtico	+	++	-
Confortabilidad para el paciente	+/-	-	+/-

La puntuación se asignó según la siguiente gradación: (-) = ausencia de la característica o valoración negativa, (+) = cumple la característica o valoración positiva, (++) = la cumple siendo mejor; (+++) = la cumple siendo superior.

1.2.2.1.3. Identificación del ganglio centinela

Diferentes trazadores han demostrado ser útiles, los más comúnmente utilizados en el mapeo linfático del CE incluyen el ^{99m}Tc -nanocoloide, colorantes azules y verde de indocianina (ICG), solos o en combinación⁷⁷.

Una ventaja inherente y necesaria del trazador es la alta capacidad de penetración y fijación en el tejido linfático¹¹¹. El mecanismo de localización se basa en la fagocitosis, y depende de tres tipos de factores: fisicoquímicos, biológicos y técnicos⁷⁰. El objetivo del marcaje con trazador y posterior mapeo linfático es analizar bilateralmente al menos un ganglio por cadena linfática¹¹⁷.

La BSGC fue inicialmente realizada por método colorimétrico con azul de metileno (AM) o variantes sintéticas del colorante azul. Después, se combinó con detección isotópica de radiocoloide, gracias al desarrollo de sondas endoscópicas de detección de rayos gamma (γ), convirtiéndose en el estándar de uso. En los últimos años, la aplicación del mapeo linfático por fluorescencia en espectro de onda electromagnética de infrarrojo cercano (NIR)

con ICG, permite eludir la necesidad de una unidad de medicina nuclear y los efectos adversos del colorante azul, con excelentes resultados.

1.2.2.1.3.1. *Marcaje prequirúrgico con radiofármaco*

El radiofármaco diagnóstico más utilizado en medicina nuclear es el ^{99m}Tc metaestable isomerizado⁷⁰. El ^{99m}Tc no es tóxico y reúne propiedades físicas casi ideales: un período de semidesintegración física a ^{99}Tc (metal de transición) de 6 h, una emisión γ monocromática detectable de 140 keV, desintegración completa en 24 h y una baja radiación ionizante con exposición despreciable^{77,118}. Su mayor aportación se encuentra en la posibilidad de utilizarlo como marcador de distintos preparados farmacéuticos, denominados *kits fríos*^{*}. El kit frío más utilizado es el Nanocoll® 500 $\mu\text{g/vial}$ (GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U. - Madrid), compuesto de partículas coloidales de albúmina sérica humana de diámetro ≤ 80 nm; de manera que la molécula tiene avidez por la absorción a través de los capilares linfáticos y cuyo tamaño de partículas no permite su desplazamiento del ganglio¹¹⁹, señalando el primer ganglio (centinela) al que drena el sitio donde fue administrado^{70,77}.

Para la realización de la BSGC se utiliza muy baja dosis de actividad (40-185 MBq / 0,2-4 mCi) puesto que el espacio de distribución es muy reducido y únicamente es preciso valorar el drenaje hasta el primer o segundo ganglios⁷⁰. La dosis inyectada del radiocoloide se calculará sobre la base del tiempo estimado hasta la cirugía, de manera que cuanto más largo sea el intervalo, mayor será la dosis para garantizar una señal adecuada. El ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina puede ser inyectado el día de la cirugía (dosis de 0,2-1,0 mCi), denominado protocolo corto, o el día previo a la cirugía (dosis de 2,0-4,0 mCi), denominado protocolo largo¹²⁰. También se ha propuesto inyectar el radiocoloide intraoperatoriamente tras la

* Los kit fríos son preparados farmacéuticos liofilizados que contienen la molécula que se desea marcar, sin radionúclido. No son radiactivos y pueden almacenarse durante meses, de ahí el calificativo de fríos. El marcaje se realiza en el mismo momento en que se va a adquirir el estudio adicionando al vial el radionúclido adecuado, frecuentemente ^{99m}Tc metaestable.

inducción anestésica omitiendo la imagen preoperatoria e identificando el GC directamente con la γ -sonda pasados 30 min de la inyección⁷⁷.

Su uso está contraindicado ante hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, en el embarazo, y en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática¹¹⁸. No se han reportado efectos adversos relacionados con el ^{99m}Tc -nanocoloide, salvo los riesgos habituales por el procedimiento técnico¹¹⁶.

1.2.2.1.3.1.1. Linfogramagrafía y SPECT-TC.

Una desventaja del radiocoloide es la no valoración visual y la necesidad de depender de procedimientos de Medicina Nuclear¹¹¹.

La LGG o linfoescintigrafía preoperatoria realizada con γ -cámara obtiene una imagen planar estática con información morfológica del drenaje linfático del radiocoloide inyectado^{121,91}. En el CE ofrece resultados variables, dependiendo de la metodología de inyección, con tasas de detección inferiores a la global y pobre correlación entre los hallazgos preoperatorios y la detección intraoperatoria^{122,123}. Algunos autores realizan otra LGG la mañana de la intervención^{123,124}, sin mejores resultados¹⁰⁷.

La tomografía computerizada de emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computed Tomography* o SPECT) obtiene una visualización tridimensional de la fusión de la imagen γ -gráfica con la del TC tradicional¹²⁵. El SPECT-TC proporciona información en imagen de la intensidad de la γ -grafía y la ubicación anatómica precisa del/de los GC por TC¹²⁶. En comparación con la LGG, la alta sensibilidad del SPECT-TC parece ofrecer una mejora significativa en la detección del GC y en la localización anatómica^{127,128}.

1.2.2.1.3.2. Detección quirúrgica

Las técnicas de detección quirúrgica del GC se pueden aplicar a cirugía abierta, laparoscopia o robótica¹¹¹ con una tasa de detección global del 60 al 100%³³. Respecto a la posibilidad de detección laparotómica, Mais *et al.*¹²⁹, utilizando AM como trazador, objetivan una diferencia significativa entre la vía laparoscópica y laparotómica con una tasa de detección del 82% vs. 41%, respectivamente, siendo la misma tasa de falso negativo (FN).

El número medio de GC detectado por paciente es de 2,9 (IC95%: 2,5 \pm 3,3; rango de 1 - 8)¹¹⁰. Por localización, Abu-Rustum *et al.*¹³⁰ describen el 89% de los GC en el territorio entre las áreas ilíaca externa, obturatriz e ilíaca interna, con un 4% paraaórticos y 6% ilíacos comunes.

1.2.2.1.3.2.1. Radiocoloide

Las emisiones γ del radiocoloide se pueden seguir intraoperatoriamente usando una γ -sonda portátil adaptada a la cirugía abierta o laparoscópica¹²². La γ -sonda emite una señal proporcional a la captación (analógica -cps- y auditiva) de la actividad, permitiendo la ubicación exacta del radiocoloide en la estación ganglionar⁷⁰. La actividad nos marcará ese ganglio, independientemente de que sea normal o patológico⁷⁰.

El radiocoloide es a menudo usado junto con el colorante para optimizar la tasa de detección y la valoración visual¹¹¹, por lo que estudios con solo el radiotrazador son pocos, con un rango de tasa de detección del 70-96%¹¹⁶.

Una desventaja es el alto coste económico y de personal, así como el mencionado riesgo de exposición radioactiva y la incomodidad para la paciente en la preparación prequirúrgica. Como ventaja, la mayor duración del marcaje y la fijación en el ganglio¹⁰⁰.

1.2.2.1.3.2.2. Colorantes

1.2.2.1.3.2.2.1. Colorante azul

El colorante permitirá una identificación visual del GC marcado o no con el radioisótopo. Varios colorantes han sido utilizados: azul isosulfán al 1%, AM al 1% o azul patente al 2,5%. El azul isosulfán es un polvo higroscópico azul verdoso que precisa de dilución en agua estéril para su preparación. El AM fue el primer colorante (1876) creado y conocido como el primer fármaco totalmente sintético utilizado en la medicina. El azul patente es un colorante sintético azulado oscuro usado como colorante alimenticio, su intensidad se desvanece rápidamente cuando se expone a la luz solar⁷⁷.

Tras la inyección intersticial del colorante azul, este se une a las proteínas séricas y es filtrado a los vasos linfáticos pasando al GC que se coloreará de azul en aproximadamente 5-10 min. Es un método muy simple que no requiere de una logística específica, pero se ha de identificar el GC al comienzo del procedimiento antes de que el tinte se desvanezca o se desplace más a lo largo del sistema linfático e identifique un segundo escalón no centinela⁷⁷.

El AM es más económico y con mejor perfil de toxicidad. La vida media es de 5 o 6 h, con excreción urinaria principal y en menor medida biliar. Se recomienda utilizar 2 a 4 ml de una solución al 1% y no demorar más de 10-20 min la detección del GC debido a la difusión del tinte a través del tejido linfático¹¹².

Las tasas de detección con inyección de colorante azul son inferiores (57-62%), con una bilateralidad del 56,1% (50-60%)^{131,102}. El AM tiene una peor difusión con aceptables tasas de detección (57,5%; rango: 45-92%) y bilateralidad (42,4%; rango: 50-60%)¹³², por lo que no recomienda su uso aislado^{33,106}, sino que habitualmente se utiliza como adyuvante en la detección visual del marcaje con radiofármaco⁹⁹.

Efectos adversos relacionados con el colorante azul ocurren en un 2% de los casos⁷⁷. Se han descrito: reacciones alérgicas severas y crisis anafilácticas (0,7-1,9%), tromboflebitis en la zona de inyección, necrosis tisular, hemólisis o metahemoglobinemia paradójica, y síndrome serotoninérgico en pacientes a tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina¹¹¹. Se debe advertir al paciente y profesionales sanitarios de la coloración transitoria de la orina y la posibilidad de interferir en la lectura de la pulsioximetría⁷⁷. Se contraindica su uso en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal severa o déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. No se recomienda su uso en el embarazo y la lactancia por seguridad no establecida¹³³.

1.2.2.1.3.2.2.2. Verde de indocianina

Desde la inclusión de la fluorescencia, autores como Holloway et al.¹¹² han sustituido el radiocoloide obteniendo los mismos buenos resultados. El ICG es un colorante de tricarbocianina con vida media corta de 3-4 min y excrecencia hepática, fue desarrollado por Kodak en los años 50 para ser usado en fotografía y aprobado por la FDA en 1956 para su administración IV⁷⁷. Emite intensa coloración azul detectable en tiempo real cuando se excita con luz láser en longitud de onda de infrarrojo cercano (rango de 750-900 nm, con pico de absorción a 800 nm)¹¹⁶. La alta avidez por el tejido linfático permite obtener una alta tasa de detección y precisión frente a los trazadores habituales^{88,134,135}.

Se utiliza ya desde hace años, tanto en laparoscopia como en cirugía abierta, y en muchas otras especialidades (cardiología, cirugía general, oftalmología, cirugía vascular, urología, etc.). En ginecología, su inclusión es reciente. El mapeo ganglionar por fluorescencia con ICG fue descrito por primera vez por Furukawa *et al.* en 2010 en pacientes con cáncer de cérvix¹³⁶ y en 2012, Rossi *et al.*¹³⁷ lo aplican en 20 pacientes con cáncer de cérvix o CE.

Los supuestos beneficios de esta tecnología incluyen una alta penetración en el tejido con baja autofluorescencia¹³⁸. Después de la inyección intersticial, el ICG es absorbido al sistema linfático y viaja rápidamente a los ganglios linfáticos⁷⁷. Carece de efectos adversos significativos, excepcionalmente se ha reportado un caso de reacción alérgica tras inyección IV¹³⁹, y se contraindica su uso en pacientes con alergia al yodo^{108,134}. El uso del ICG en pacientes embarazadas se ha reportado como seguro¹⁴⁰. La principal desventaja es el alto coste del equipo de detección de NIR, puesto que precisa de específicos sistemas ópticos¹⁴¹.

Hasta el momento, no hay un estándar en la concentración y volumen a inyectar. Rossi *et al.*¹³⁷, Jewell *et al.*¹⁴² y Plante *et al.*¹⁴³ establecieron la dosis óptima de ICG para la detección del GC en 0,5, 1,25 o 2,5 mg/ml en 2 o 4 ml¹⁰⁸. El ICG, a diferencia del ^{99m}Tc, no se queda confinado en un ganglio, sino que difunde rápidamente por el tejido linfático hacia los ganglios del segundo escalón sin perder intensidad. Ello hace que sea crucial iniciar la búsqueda de los GC no demorando el inicio de la detección más de 10 minutos después de su administración¹⁰⁸, a fin de reducir el riesgo de un muestreo con demasiados ganglios linfáticos⁷⁷, lo que limita la técnica más allá de los 25-30 min de la inyección¹⁴⁴.

Erikson *et al.*¹⁴⁵ comparan el uso aislado de ICG o AM en 472 pacientes, de manera que obtienen una tasa de detección (95% vs. 81%; $p < 0,001$) y bilateralidad (85% vs. 54%; $p < 0,001$) superiores con el ICG. How *et al.*¹⁴⁶ en 2015 realizan una comparación entre el ICG, el AM y el ^{99m}Tc-nanocoloide, obteniendo una tasa de detección (86% vs. 71%; $p = 0,005$) y bilateralidad (65% vs. 43%; $p = 0,002$) superiores al AM y similares al ^{99m}Tc (87% vs. 88%; $p = 0,83$ y 65% vs. 71%; $p = 0,36$). Papadia *et al.*¹⁴⁷ publican en 2016 un estudio retrospectivo multicéntrico comparativo entre la detección con técnica combinada con el radiocoloide y el colorante azul frente al radiocoloide y el ICG. La tasa de detección global fue del 97,3% para el ^{99m}Tc-azul y del 96,9% con el ICG, sin diferencias ($p = 0,547$). La

bilateralidad obtenida fue del 84,1% con el ICG y del 73,5% con el colorante azul, siendo significativamente superior el ICG ($p=0,007$). En la serie de 202 casos de Martinelli *et al.*¹⁰⁴ utilizando como trazador el ICG junto con el ^{99m}Tc no objetivaron diferencias en la tasa de detección (93,2%), siendo la detección bilateral superior con el ICG (72,8% vs. 53,3%; $p=0,0012$). Sin embargo, no se demuestra diferencia en la detección del GC paraaórtico, independientemente del trazador utilizado¹⁴⁸. Por tanto, el ICG ofrece las mayores tasas de detección, siendo comparables a la técnica estándar de ^{99m}Tc -azul, con una superior bilateralidad^{95,110}, lo que hace que sea el actual trazador de elección¹⁴⁹, sin necesidad de la inyección del radiotrazador¹⁵⁰.

La técnica de fluorescencia sigue evolucionando, nuevos sistemas de detección NIR, *PINPOINT® Endoscopic Fluorescence Imaging System*, identifican específicamente la intensidad de captación con código de colores, de manera que se diferencia el ganglio primario de los secundarios, y se evita la exéresis de tejido no linfático o canalículo^{151,152,153}.

La Tabla 1.6 recoge una comparativa de las principales características de los trazadores más utilizados.

Tabla 1.6 Características de los trazadores.

Característica	^{99m}Tc	Azul	ICG
Coste económico	+	-	+
Complejidad técnica	+	-	-
Tasa de detección / Bilateralidad	++	+	+++
Confortabilidad para el paciente	-	+	+
Necesidad de equipo específico	++ (Radiocoloide / LGG / SPECT-TC)	-	+
Reacciones adversas	- (1-6/100.000)	++ (2%)	- (<0,05%)
Linfotropismo	++	+	+++
Duración marcaje	24 h / +++	10-20 min / +	20-30 min / ++

La puntuación se asignó según la siguiente gradación: (-) = ausencia de la característica o valoración negativa, (+) = cumple la característica o valoración positiva, (++) = la cumple siendo mejor; (+++) = la cumple siendo superior. ^{99m}Tc = ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina; ICG = verde de indocianina; LGG = linfogammagrafía; NIR = espectro electromagnético de infrarrojo cercano. Fuente: Papadia et al.⁷⁷.

1.2.2.1.3.2.3. Método combinado

El objetivo del doble método de inyección es optimizar los resultados³³. Diferentes combinaciones han sido aplicadas:

Radiocoloide y colorante Azul. Los resultados son muy variables, sin embargo se concluye en una mejor tasa de detección (81% vs. 57%; $p=0,01$) y bilateralidad (54% vs. 28%; $p=0,009$) que con la aplicación aislada de cada uno de los trazadores¹²⁷. El estudio prospectivo multicéntrico del grupo AGO⁷⁹, en 590 pacientes, obtiene una mejor tasa de detección aplicando el método combinado de radiocoloide y colorante azul patente (88,6% global vs. 93,5% en método combinado; $p<0,001$). Otros autores obtienen igualmente mejores resultados de detección quirúrgica aplicando este doble método, estableciéndose como la combinación de trazadores más adecuada. La revisión de Ruscito *et al.*¹⁴⁹ comparó la detección por técnica combinada (de ^{99m}Tc y AM) con el ICG, obteniendo una superior bilateralidad con el ICG y tendencia a una mayor tasa de detección global, sin diferencias respecto al método combinado.

Radiocoloide e ICG. En el trabajo de How *et al.*¹⁴⁶ la tasa de detección y bilateralidad obtenidas con el ICG y el radiocoloide fueron equiparables a los datos obtenidos con solo inyección de ICG (tasa de detección del 87% vs. 88%; $p=0,83$ y bilateralidad del 71% vs. 65%; $p=0,36$). En el meta-análisis de Lin *et al.*¹⁵⁴, la técnica combinada con el ^{99m}Tc y el ICG obtiene una tasa de detección del 92% y bilateralidad del 86%, resultados comparables a inyectar únicamente el ICG (91% y 78%, respectivamente).

Colorante Azul e ICG. El estudio de cohorte prospectivo de Holloway *et al.*¹¹² combinando el colorante azul con el ICG, obtiene un incremento significativo en la tasa de detección (87,8% con Azul-ICG vs. 76% si solo Azul), la bilateralidad (83,9% con Azul-ICG vs. 40% si solo Azul; $p<0,001$) y la detección de metástasis linfática (21,1% con Azul-ICG

vs. 13,5% si solo Azul; $p=0,056$) frente a la inyección aislada del colorante azul. Sin embargo, la alta efectividad en la identificación con fluorescencia no se ve incrementada por el colorante azul¹⁴², por lo que la combinación parece innecesaria, evitando un incremento en el riesgo de efectos adversos¹³².

1.2.2.2. Análisis histológico

Una de las principales ventajas que ofrece al patólogo la técnica del GC es seleccionar y minimizar el número de ganglios linfáticos a estudio, lo que permite un exhaustivo análisis.

1.2.2.2.1. Valor intraoperatorio

Clásicamente, el método más utilizado para el análisis del GC ha sido la valoración intraoperatoria con Hematoxilina-Eosina (H&E) de impronta citológica tomada en fresco y en corte por congelación con tinción rápida de Diff-Quik[†]. El examen intraoperatorio es cuestionado por sus limitaciones¹⁵⁵. La valoración intraoperatoria permite examinar una pequeña proporción del GC, con una baja S (56-67%) para la detección de metástasis, y tasa de FN del 20-30%, lo que hace que sea un procedimiento insuficiente e inseguro para el paciente¹⁵⁶. Además, las secciones congeladas distorsionan el tejido de tal manera que impide la ultraestadificación del ganglio linfático, imposibilitando la detección de afectación micrometastásica en caso de ganglio inicialmente negativo¹¹¹. Actualmente, la guía NCCN no aconseja la valoración rutinaria intraoperatoria del GC, salvo alta sospecha y ganglio no centinela⁸. A pesar de ello, otros autores hacen énfasis en la importancia del estudio intraoperatorio para evitar reintervenciones, sobre todo en tumores de alto riesgo¹⁵⁷.

[†] El kit de tinción Diff-Quik® es una técnica rápida de tinción de tipo Romanovsky, se compone de tres soluciones que permiten una tinción rápida de las muestras de citología para su análisis morfológico: un fijador alcohol metilo, una solución acuosa de eosina y una solución acuosa de AM y azure A. Las muestras se fijan y tiñen por inmersión en cada una de las soluciones del kit, aproximadamente entre 15 y 20 s en cada solución, de forma ordenada. Variando el número de inmersiones se consiguen diferentes grados de sombreado e intensidad. Posteriormente, se lava el sobrante en agua, se deja secar y se coloca el cubreobjetos.

Otra cuestión del estudio intraoperatorio es la valoración de la extensión local del tumor, a la que autores como Kim et al.¹⁵⁸ añaden la determinación del grado de diferenciación tumoral. Teniendo en cuenta el protocolo quirúrgico del MSKCC⁸⁴ y la recomendación de la guía NCCN⁸, el estudio por congelación intraoperatorio de la pieza de histerectomía en casos de GC no localizado resulta en una disminución de la tasa de linfadenectomías (del 36,8% al 9,2%; $p=0,004$), sin comprometer la detección de metástasis linfática en carcinomas de bajo grado e IM <50%, en los que no se realizaría la linfadenectomía¹⁵⁹.

1.2.2.2.2. *Ultraestadificación*

En ocasiones, la única evidencia de enfermedad extrauterina es la existencia de metástasis en el GC. Teniendo en cuenta el peor pronóstico asociado a la detección de metástasis linfática, es justificación para un análisis mucho más exhaustivo¹⁵². Por ello, la evaluación anatomopatológica por ultraestadificación del GC es el avance más importante de la técnica de la BSGC¹⁵⁸. Se pueden distinguir tres niveles de ultraestadificación del GC: histológico, inmunohistoquímico y molecular.

1.2.2.2.2.1. *Ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica*

El procedimiento de ultraestadificación histológica comprende un protocolo de seriación microscópica del bloque[‡], al que se añade el análisis IHQ con determinación de citoqueratinas (kits de pancitoqueratinas AE1:AE2[§] o anti-CK19^{**}) incrementando la S¹⁶¹. No existen pautas formales basadas en la evidencia para la evaluación patológica del GC en CE,

[‡] El GC es fijado en formol e incluido en bloque de parafina.

[§] La pan-CK AE1:AE2 es un cóctel de citoqueratinas con amplio espectro y alta sensibilidad diagnóstica, muy útil en la detección de la mayor parte de carcinomas, en su clasificación respecto al grado de diferenciación y en la detección de μ M.

^{**} La CK19 es una proteína del filamento intermedio responsable de la integridad estructural de las células epiteliales de la epidermis, que en condiciones normales no se expresa en el tejido linfático y se expresa de forma anómala en más del 90% de células por CE^{209,166}. La determinación de CK19 es un biomarcador directamente relacionado con la capacidad de diseminación tumoral en CE, con alta S y capacidad para discriminar entre ganglios linfáticos metastásicos y no metastásicos o áreas de ILV^{166,173}.

lo que implica una gran variabilidad entre instituciones y, por ello, unos resultados discutibles¹¹¹. El trabajo de Euscher *et al.*¹⁶² compara dos métodos de ultraestadificación por microsección histológica, sin diferencias en la tasa de detección. El algoritmo propuesto por el MSKCC consiste en una evaluación inicial por H&E y, si es negativo, se realizan dos cortes adyacentes de 5 μm en 2 niveles separados 50 μm en el bloque de parafina, aplicando tinción con H&E y pancitoqueratinas AE1:AE3 en cada corte¹⁶³. Holloway *et al.*¹⁶⁴ realizan 3 cortes por nivel, 2 teñidas con H&E y una con AE1:AE3.

La ultraestadificación es un procedimiento de mayor complejidad y dedicación, con el riesgo añadido de alta variabilidad intra- e interobservador. Se aplican las categorías diagnósticas de la AJCC para el cáncer de mama, siendo clasificado como GC: negativo, con células tumorales aisladas (CTA), con micrometástasis (μM) o con macrometástasis (MM)¹⁶⁵. El término bajo volumen tumoral incluye las categorías de CTA y μM .^{††}

La ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica (US) del GC ha mejorado la validez de la técnica del GC^{161,166}, representando un 25-50% de GC metastásicos adicionales detectados por IHQ^{167,168}, con un alto porcentaje de enfermedad de pequeño volumen, que no se identificaría con la técnica convencional. El análisis por microsección histológica y H&E detecta un 6,9% más de pacientes con GC metastásicos, mientras que la inclusión de la IHQ aporta un 4,5% adicional (el 82,6% con bajo volumen tumoral)¹⁶³. En el trabajo retrospectivo multicéntrico de Raimond *et al.*¹⁶⁹, con 136 casos de riesgo intermedio-bajo, la detección del GC y el análisis por ultraestadificación incrementan al triple la detección de ganglios metastásicos de la linfadenectomía (16,2 vs. 5,1%; $p=0,03$), siendo un 11% con μM y un 5,1% con MM. En el estudio, el 6,1% de los GC metastásicos fueron detectados por

^{††} Aunque la detección de CTA ha sido considerada por muchos autores como ganglio no metastásico y la 7ª edición del manual AJCC no le asigna una sub-categoría¹⁵⁸. No obstante, la experiencia actual lo considera como ganglio afecto con bajo volumen o carga tumoral y se debe tener en cuenta el usar una clasificación similar a la nomenclatura TNM como pN0(i+) para CTA o pN1mi para μM , y considerarlo como estadio FIGO III (esto aún por determinar)¹¹¹.

microsección histológica y el 10,1% por IHQ, siendo todas las MM diagnosticadas por microsección histológica y el 73,3% de las μ M por determinación IHQ. De manera que la BSGC aplicando la ultraestadificación reestadificó el 50% de las pacientes a alto riesgo ESMO, un 14,7% de la muestra, y por tanto, modificó la adyuvancia administrada en comparación con mujeres con ganglios negativos o no evaluados ($p < 0,001$).

1.2.2.2.2. Ultraestadificación molecular

El análisis por el método *One Step Nucleic Acid Amplification*, o amplificación de ácidos nucleicos en un solo paso (OSNA), es una técnica ya validada en cáncer de mama¹⁷⁰. Permite un análisis cuantitativo sistematizado y automatizado, no-observador dependiente, de la detección de metástasis ganglionares^{155,166}.

El número de copias de ARNm de CK19 se corresponde con el tamaño de los focos metastásicos presentes en el GC¹⁷¹, de manera que los resultados se visualizan en cuatro categorías diferentes: negativo, CTA, μ M o MM¹⁷².

Resultados preliminares de su aplicación en CE indican una superior precisión diagnóstica frente a la ultraestadificación convencional¹⁶⁶, aunque se requiere de más investigación. Así, el trabajo de López-Ruiz *et al.*¹⁷³, con 34 pacientes con CE y 94 GC analizados, el método OSNA detecta una mayor proporción de metástasis adicionales con bajo volumen tumoral, y capacidad diagnóstica con S del 100%, E del 87,5%, exactitud del 88,3% y una tasa de FN del 2,8%.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Antecedentes y estado actual

Aproximadamente una de cada cinco pacientes con CE en estadio inicial presenta enfermedad avanzada por metástasis linfática, con un peor pronóstico asociado. Además, un 15% de pacientes tendrán recaída o enfermedad metastásica en los cinco primeros años de seguimiento, por lo que estos dos grupos de pacientes suponen un reto tanto diagnóstico como terapéutico.

La cirugía es el principal tratamiento y procedimiento de estadificación⁸⁸. Así, para poder detectar los casos con diseminación tumoral, es necesario analizar la vía más frecuente de drenaje tumoral del CE, los ganglios linfáticos a nivel pélvico y/o paraaórtico. Sin embargo, se plantea la dualidad de realizar o no la linfadenectomía en los estadios iniciales, sabiendo la morbilidad producida, con una baja tasa de detección de ganglio metastásico, y sin un claro beneficio en la supervivencia⁴².

La técnica de BSGC ha surgido como un procedimiento alternativo entre no linfadenectomía y la linfadenectomía sistemática. La BSGC permite un análisis más exhaustivo de un número limitado de ganglios linfáticos potencialmente diana del drenaje tumoral, aumentando la probabilidad de detectar metástasis, con el fin de seleccionar mejor a los pacientes que se beneficiarían de un cambio en la conducta terapéutica, con un potencial impacto positivo en la morbilidad y supervivencia^{134,135}. En este contexto, la justificación de la ultraestadificación anatomopatológica del GC será detectar las metástasis de bajo volumen, que no habrían sido detectadas por los métodos histológicos convencionales¹⁷⁴. Aunque en el momento actual no existe un claro conocimiento de la implicación de detectar bajo volumen

tumoral, sí podría explicar aquellas situaciones de recurrencia sin factores de riesgo documentados en el momento del diagnóstico¹⁶⁰.

2.2. Planteamiento del problema

La utilidad clínica de la BSGC en estadios iniciales por CE aún está por afianzarse^{92,134}. Según la conferencia de consenso de la ESMO-ESGO-ESTRO de 2016, la técnica es experimental y sólo debe ofrecerse en el marco de ensayos clínicos²⁰, puesto que aún ni se ha evidenciado una mayor supervivencia frente a la linfadenectomía⁸, ni hay seguridad sobre en qué grupo de pacientes se obtendría un máximo beneficio de la técnica, así como el impacto de detectar metástasis de bajo volumen tumoral⁹².

Investigar la relevancia diagnóstica, terapéutica y pronóstica de la BSGC en el CE podría identificar tanto pacientes infraestadiadas y en riesgo de recaída, como pacientes en las que evitar tanto la extirpación del resto de los ganglios linfáticos como los posibles efectos secundarios asociados. Nuestra línea de investigación estaría orientada al desarrollo y aplicabilidad de GC en estadios iniciales por CE.

2.3. Hipótesis

La hipótesis de trabajo estableció que tanto la detección quirúrgica del GC como su análisis histológico posterior, supondrían una mejor estadificación quirúrgica de las pacientes con estadios iniciales por CE.

2.4. Objetivo principal

Establecer la aplicabilidad de la técnica del GC como método seguro y efectivo en la estadificación quirúrgica de estadios iniciales por CE.

2.5. Objetivos secundarios

1. Evaluar la adecuación metodológica en la detección quirúrgica del GC.
2. Obtener un mapa del drenaje linfático del CE.
3. Estimar la capacidad diagnóstica del análisis anatomopatológico del GC por ultraestadificación.
4. Analizar dos métodos de ultraestadificación: histología e inmunohistoquímica y molecular.
5. Determinar la potencial utilidad de la BSGC en la morbilidad, la adyuvancia y la supervivencia del grupo de pacientes sometido a la técnica.

3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

3.1. Selección y descripción de los participantes

El proyecto desarrollado ha sido un estudio unicéntrico observacional longitudinal de casos consecutivos por CE en estadio inicial, diagnosticados en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario La Paz desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016, ambos inclusive, que se sometieron a estadificación quirúrgica y realización de BSGC por vía laparoscópica. Los criterios valorados para incluir o excluir a una paciente en el estudio han sido:

✓ *Criterios de inclusión*

- ✓ Mujer mayor de 18 años.
- ✓ Paciente adecuadamente informada y con el consentimiento informado firmado.
- ✓ Diagnóstico histológico de CE confirmado por biopsia.
- ✓ Expresión tumoral de CK19 confirmada en biopsia diagnóstica (requisito necesario para el estudio por ultraestadificación molecular e IHQ).
- ✓ Valoración prequirúrgica con tumoración limitada al útero (acorde a clasificación prequirúrgica ESMO).

✗ *Criterios de exclusión:* no se cumplen los anteriores requisitos, o:

- ✗ Linfadenectomía previa o cirugía mayor que podría haber modificado el drenaje linfático del útero.
- ✗ Antecedente de irradiación pélvica y/o abdominal.

3.2. Ética y legislación

El proyecto de investigación ha contado con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, la Comisión de Investigación del

Instituto de Investigación Biomédica IdiPAZ, con código PI-1460 (Anexo B), y del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid, con código CEI-69-1223. Los procedimientos seguidos han cumplido las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

En cumplimiento con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Material de Información y Documentación Clínica, se protege el derecho de los pacientes a la información, a la intimidad y a la obligación de previa autorización para participar en un proyecto de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud. El consentimiento informado (Anexo C) ha sido otorgado voluntaria y libremente por todas las pacientes, una vez que habían recibido información verdadera, clara y comprensible, que les ha sido proporcionada verbalmente y en documento informativo (Anexo D), quedando constancia en la historia clínica.

Según cita el art. 15 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, sobre información a los sujetos participantes en investigación, la información proporcionada ha comprendido el propósito y la naturaleza de la intervención, el plan detallado del procedimiento, las molestias y los posibles riesgos y beneficios de la investigación. Asimismo, han sido informadas del derecho a rehusar libremente el consentimiento, o a retirarlo en cualquier momento, quedando constancia por escrito, sin expresión de causa y sin que pueda verse afectado por tal motivo su derecho a la asistencia sanitaria

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se ha garantizado la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad investigadora. De acuerdo con el art. 52 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, los

datos únicamente se conservarán con el fin de la investigación, de forma anonimizada, sin que sea posible la identificación del sujeto fuente.

3.3. Protocolo de actuación

3.3.1. Biopsia selectiva de ganglio centinela

El procedimiento de marcaje y detección del GC lo hemos dividido en 2 etapas: prequirúrgica y quirúrgica, con la subsiguiente mención al análisis anatomopatológico.

3.3.1.1. Etapa prequirúrgica: inyección del radiotrazador y mapeo linfático.

Para la inyección del radiotrazador se ha aplicado un protocolo largo, con dosis de 148 MBq (4 mCi) de ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina (Nanocoll®, GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U.) en un volumen de 4 ml, cargado en jeringa hipodérmica de cono excéntrico de 5 ml con aguja espinal punta quincke 20 G (BD Spinal Needle 20 ga. 3.50 Inch BD405182; Becton Dickinson SA., Madrid - España).

La paciente acudió la mañana del día previo a la intervención a consulta de ginecología oncológica^{‡‡}. En posición de litotomía, sin necesidad de infiltración anestésica, se procedió a inserción de espéculo vaginal e inyección pericervical a las 3 y 9 h, primero superficial, 1-3 mm en la submucosa, y después se profundiza la aguja 10-20 mm hacia el estroma; de manera que se distribuyó la cantidad de 1 ml en cada zona. El trazador se debe inyectar lentamente, notando la resistencia del tejido, para maximizar la captación linfática y minimizar la tinción de los tejidos pélvicos profundos. Tanto en la manipulación del radiocoloide, su transporte, como en el material utilizado para su inyección, se han seguido las medidas de radioprotección requeridas.

^{‡‡} El protocolo ha sido aplicado en todos los casos por el mismo equipo de 4 ginecólogos oncólogos y un especialista en formación.

Seguidamente, se realizó una LGG estática planar de captación precoz a los 30 min, y tardía a las 2 h (γ -cámara con colimador de uso general y ventana de adquisición fijada a 140 keV) junto con SPECT-TC (Infinia Hawkeye® 1" Free-Geometry Dual-Detector Cameras, GE Medical Systems, Buc - France) a las 3 h.

Todas las imágenes fueron evaluadas por dos médicos experimentados en medicina nuclear consensuando sobre la visualización y localización del GC. Se identificó según la intensidad de captación, el drenaje primario o principal y el secundario o accesorio, realizando una descripción anatómica de la misma en función de la lateralidad y las áreas anatómicas de drenaje definidas: obturatriz, ilíaca externa, ilíaca interna, ilíaca común, presacra y paraaórtica (Figura 3.1).

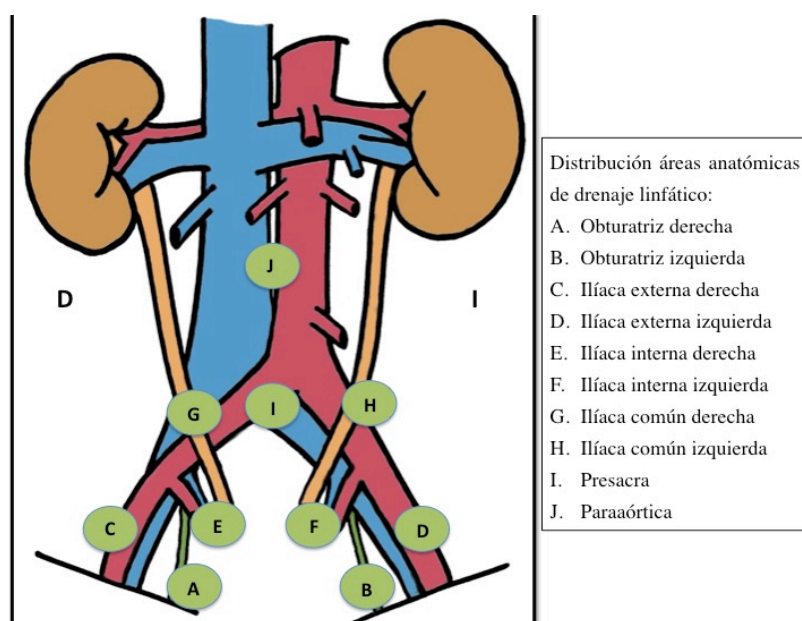


Figura 3.1 Distribución por áreas anatómicas de drenaje linfático.

3.3.1.2. Etapa quirúrgica: inyección del colorante y detección.

El día de la cirugía, en el quirófano y tras la inducción anestésica, se procedió a inyección pericervical del colorante, AM o ICG, del mismo modo que en la etapa prequirúrgica. Se utilizaron 4 ml de AM sin diluir (Methylene Blue Injection, USP 1% - 10 mg/ml - 10 ml vial; Akorn Inc. Illinois - EE.UU) o 4ml de ICG en dilución 1:10 (ICG-

Pulsion 25 mg – 2,5 mg/ml, Pulsion Medical Systems S.E., Feldkirchen - Alemania) con agua estéril para inyección.

Para acceder al espacio retroperitoneal pélvico se procedió al empuje contralateral del útero traccionando del ligamento redondo hacia medial. Se observó el triángulo formado por el ligamento redondo, los vasos ilíacos externos y el ligamento infundíbulo-pélvico, sobre el que se incidió en forma de “*L invertida*” paralela al ligamento redondo y luego cranealmente al ligamento infundíbulo-pélvico, paralela a los vasos ilíacos externos. Es conveniente localizar las referencias anatómicas, aunque no es necesario acceder a todos los espacios anatómicos para la detección del GC (Figura 3.2).

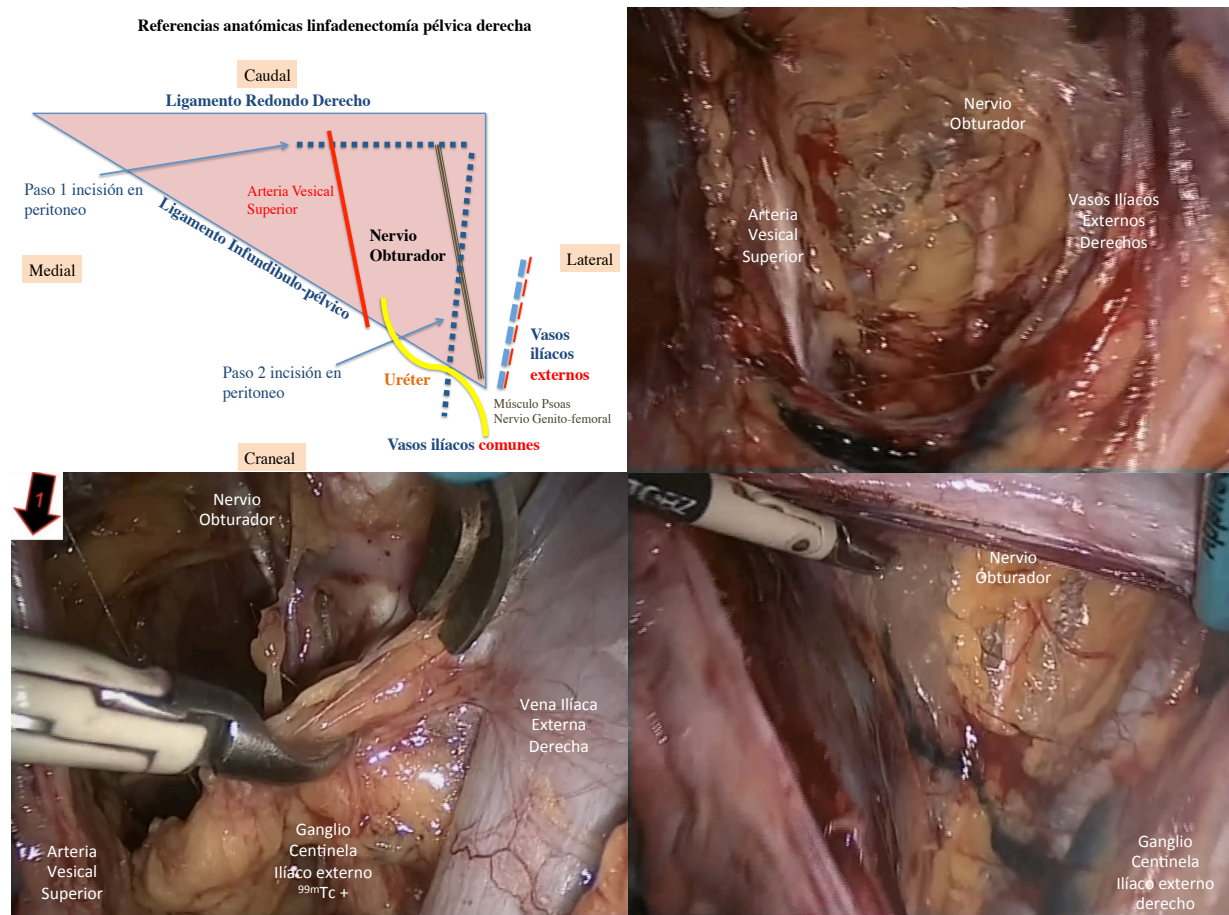


Figura 3.2 Disección y referencias anatómicas en la linfadenectomía pélvica derecha. La línea de puntos en forma de “L invertida” indica la incisión sobre el peritoneo pélvico para el acceso al retroperitoneo.

La detección del GC se inició con la identificación de las vías de drenaje desde el parametrio, localizando los ganglios linfáticos más proximales. Se utilizó la unidad de control (Sistema portátil EUROPROBE® 3.0 Nucliber de Euromedical Instruments EURORAD SA, Estrasburgo – Francia) y γ -sonda detectora CdTe con colimador integrado en el cabezal (modelo para laparoscopia no inalámbrico SOE 311-AF, EURORAD SA, Estrasburgo – Francia) (Figura 3.3). La γ -sonda se introdujo a través de una vaina de 12 mm, habitualmente la colocada a nivel suprapúbico. Se valoró tanto el ganglio captante como el ganglio al que se dirigía el canalículo aferente, con cambios en la coloración, emisión de fluorescencia o captación del radiocoloide (Figura 3.4). Se extrajo el ganglio principal con mayor intensidad, el ganglio secundario con relación mayor de 1:10 y todo ganglio con captación de colorante.



En la detección de ICG, se utilizó una plataforma endoscópica Full HD Image 1S (Karl Storz Endoscopia Ibérica S.A., Madrid - España)^{§§}.

Figura 3.3 Unidad de control portátil de detección gamma EUROPROBE® 3.0 y gamma-sonda laparoscópica con cable modelo SOE 311-AF con colimador integrado en el cabezal y modelo SOE 311-AI con colimador lateral al cabezal.

Una vez localizado el GC, se realizó la disección roma en sentido centrípeto hacia el ganglio, evitando en todo momento la rotura de las estructuras ganglionares. La extracción del ganglio se hizo protegida a través de una de las vainas de mayor calibre. Se describió la localización según las 10 áreas definidas (Figura 3.1), así como la intensidad de captación en cps y coloración. El GC se remitió en fresco en

^{§§} Plataforma de cámara modular Image1 STM (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany), cabezal de cámara Spies H3-Z FI, sistema de endoscopia rígida de 10 mm con ópticas Hopkins® de visión frontal panorámica a 0° y 30° (aptas para luz blanca y modo de fluorescencia), fuente de luz fría D-Light P SCB P/20 (Xenón), cable de luz de fibra óptica 495 NCSC, con cambio rápido entre los modos de luz blanca y fluorescente mediante un interruptor de pedal. Unidad de control de cámara H3-LINK con integración del programa Spies de detección NIR, tecnología OPAL1TM NIR/ICG. Sistema SCB integrado de Karl Storz. Módulo de procesamiento de imagen digital Full-HD 2D con tres modos de visualización (clara, chroma y spectra), resolución 1920 x1080 píxeles, fuente de alimentación 100-240 VAC, 50/60Hz.

bote estéril y correctamente identificado al laboratorio de anatomía patológica. Se consideró drenaje no usual o aberrante si el GC se encontraba en áreas no habituales de la LP estándar, que son: el área paraaórtica, presacra e ilíaca común. El proceso de detección pélvico es bilateral. De la misma manera, todo ganglio linfático sospechoso se extrajo y fue analizado, valorando si procedía estudio intraoperatorio o LP ipsilateral. La disección del ganglio paraaórtico se dejó a criterio del cirujano y generalmente se realizó para casos de alto riesgo, como histologías tipo II, tipo I G3 e IM $\geq 50\%$.

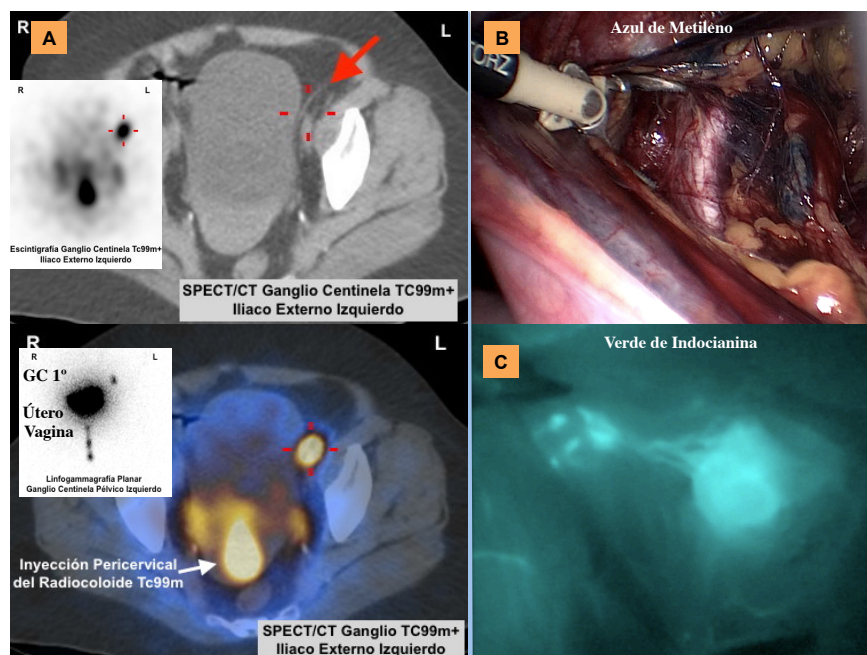


Figura 3.4 Detección del ganglio centinela. A. Localización prequirúrgica con radiocoloide e imagen de linfogammagrafía y SPECT-TC. B. Ganglio centinela obturatriz izquierdo con captación de azul de metileno. C. Ganglio centinela ilíaco izquierdo con emisión de fluorescencia.

Seguidamente, se procedió a completar la cirugía de estadificación según categoría de riesgo prequirúrgico ESMO⁹. En pacientes de bajo riesgo se realizó HT con DA. En categoría de riesgo intermedio y alto con histología tipo I se añadió la linfadenectomía (LP bilateral y LPA infrarrenal) y en riesgo alto con histología tipo II se incluyó omentectomía con toma de biopsias peritoneales ante hallazgos. Se realizó el embolsado sistemático e independiente de la LP y LPA, extrayendo todas las piezas por el orificio vaginal de la colpotomía.

Tanto la detección de CTA, μ M y MM en el GC se consideraron estadio IIIC. La indicación del tratamiento adyuvante se ajustó al protocolo institucional, tomando como referencia la guía clínica NCCN⁹⁴ y el consenso ESMO-ESGO-ESTRO²⁰.

3.3.2. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

Cada uno de los GC se analizó independientemente, debiendo constar en el informe la localización mencionada durante la intervención, el tamaño según el eje longitudinal mayor (mm), el peso (mg), la categoría de afectación metastásica y el tamaño de la metástasis. Los resultados fueron valorados en diferido.

El protocolo de análisis del GC fue el utilizado previamente por el estudio B-CLOSER-I¹⁷⁰. Primero se realizó el tallado^{***}, medición y pesado del GC, así como la comprobación de la expresión de CK19 en la biopsia diagnóstica (su ausencia excluye de aplicar la ultraestadificación molecular e IHQ). El rango de peso aceptado para la ultraestadificación molecular por método OSNA es de 40 a 600 mg, si el GC pesaba más de lo aceptado, se fraccionó. Ganglios con peso <40 mg fueron excluidos del estudio molecular y se procesaron siguiendo el protocolo de US.

Ganglios con peso ≥ 40 mg y expresión de CK19 se incluyeron a estudio por ultraestadificación molecular. El procedimiento consistió en la toma de una rodaja central de 1 mm de grosor del bloque ganglionar en fresco, seguido de fijación y parafinado de la misma, la cual se analizó por microsección histológica, tinción de H&E e IHQ. El resto del ganglio en fresco se utilizó en la ultraestadificación molecular.

3.3.2.1. Procedimiento de ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica

*** Eliminar cuidadosamente con instrumental estéril el tejido fibroadiposo periganglionar, que será procesado independientemente.

La rodaja central o el GC no apto para OSNA se fijó en formalina neutra al 10% e incluyó en bloque de parafina. En el caso de analizar todo el GC para US, se realizaron cortes seriados perpendiculares al eje mayor a intervalos de 2 mm que se fijaron en formalina e incluyeron en bloque de parafina. Si el grosor del GC fue inferior a 5 mm se incluyó completamente sin realizar más cortes seriados.

Se seleccionaron 4 niveles a intervalos de 200 μm , tomando 2 cortes de 50 μm por nivel. Se aplicó doble tinción, uno de los cortes se tiñó con H&E y el otro para detección IHQ con anti-CK19 (Non-conjugated Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin-19, Code SK200; Dako Denmark) (Figura 3.5). Todas las muestras fueron valoradas por tres patólogos expertos.

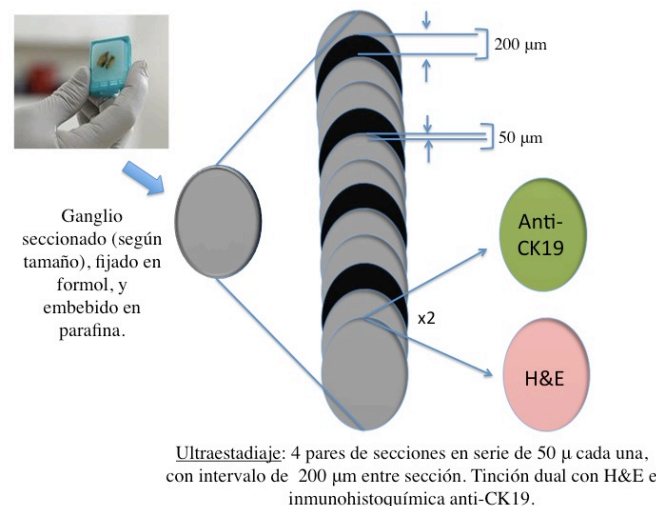


Figura 3.5 Esquema de ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica del ganglio centinela.

Se utilizaron las categorías diagnósticas del diámetro de la metástasis según la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y criterios TNM aplicados en cáncer de mama establecidos por el consenso de Philadelphia^{111,165} (Figura 3.6)^{†††}:

- Macrometástasis: tamaño > 2 mm (pN1).
- Micrometástasis: tamaño $\geq 0,2 - 2$ mm (pN1mi).

^{†††} Para facilitar el seguimiento del texto, se han abreviado como MM (macrometástasis), μM (micrometástasis) y CTA (células tumorales aisladas).

- Células tumorales aisladas: células tumorales individuales o agregados de células tumorales (< 200) cuyo tamaño es $< 0,2$ mm; incluye la presencia de células tumorales aisladas citoqueratina positiva (pN0 (i+))⁺⁺⁺.
- Negativo: no hallazgos (pN0 (i-)).

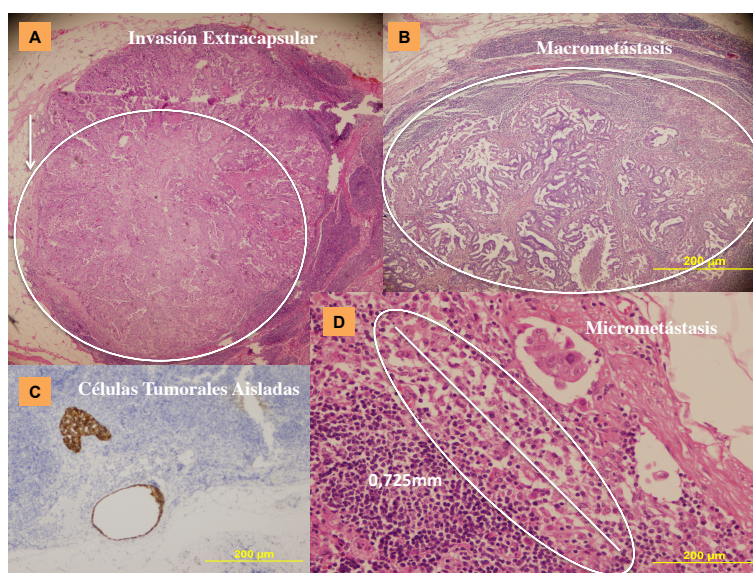


Figura 3.6 Ilustraciones de metástasis en ganglio centinela. A-B y C ultraestadificación histológica con tinción de H&E. D ultraestadificación inmunohistoquímica con anti-CK19.

3.3.2.2. Procedimiento de ultraestadificación molecular por método OSNA^{§§§}

Se obtiene un homogeneizado del tejido linfático en tubo Eppendorf diluido en 4 ml de solución tamponada de lisis^{****} (reactivo Lynorhag, Sysmex® España S.L., Barcelona)

⁺⁺⁺ Actualmente tanto MM como μ M se consideran desde el punto de vista anatomopatológico como ganglio positivo. La presencia de CTA se considera como ganglio negativo. En relación con la clasificación de la AJCC para cáncer de mama, la presencia de CTA se excluye del recuento de ganglios positivos totales, aunque debe mencionarse en el número total de ganglios evaluados⁸.

^{§§§} El método OSNA cumple con la Directiva 98/79/CE para el diagnóstico in vitro y, por consiguiente, está aprobado para el uso diagnóstico en toda Europa y también dispone de la marca de Conformidad Europea (CE) en cumplimiento de la Directiva 93/68/EEC para los requisitos legales y técnicos en materia de seguridad en la Unión Europea (UE). La conformidad del productor con la normativa de la UE permite su disponibilidad y uso clínico dentro del marco europeo.

^{****} La solución estabiliza las moléculas de ARNm, protegiéndolas de la acción de ribonucleasas, minimizando el efecto inhibitorio de las sustancias potencialmente presentes en la muestra de tejido solubilizado.

durante 90 s y centrifugado durante 1 min a 10.000 G. Parte del homogeneizado se procesó mediante técnica de RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification; bajo licencia Eiken Chemical Co. LTD, China) o amplificación isotérmica (65° C) del ARNm-CK19 por bucle de transcriptasa inversa utilizando un kit de reactivos específico (Lynamp, Sysmex® España S.L., Barcelona) en equipo RD-100i (Sysmex®), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El proceso se monitorizó en tiempo real en el sistema automatizado de amplificación génica y detección RD-100i. Los resultados están disponibles en aproximadamente 30 min, pudiendo observarse el análisis a tiempo real a través de la pantalla del equipo; no obstante, su resultado no fue facilitado intraoperatoriamente durante el estudio. En cada uso se analizaron hasta cuatro ganglios linfáticos o fracciones de menos de 600 mg.

La solución de homogeneizado sobrante se sometió a congelación rápida por medio de isopentano o nitrógeno líquido y almacenado a -80°C conservándose hasta el final del estudio.

El resultado es cuantitativo y se ha categorizado de acuerdo con el número de copias de ARNm de CK19. Valores de corte estandarizados son^{†††}:

- Negativo: [símbolo: (-)], $< 10^2$ copias de ARNm/ μ l.
- Células tumorales aisladas: (-)L, $> 10^2$ a $< 2,5 \times 10^2$ copias de ARNm/ μ l.
- Micrometástasis: (+), $\geq 2,5 \times 10^2$ a $< 5 \times 10^3$ copias ARNm/ μ l.
- Macrometástasis: (++), $> 5 \times 10^3$ copias ARNm/ μ l.

El análisis por método OSNA no está validado para su aplicación al análisis del GC en CE, por lo que sus resultados no modificaron la actitud terapéutica.

^{†††} Para facilitar el seguimiento del texto, se han abreviado como MM (macrometástasis), μ M (micrometástasis) y CTA (células tumorales aisladas).

Respecto al procesamiento de los ganglios no centinela se realizó el estudio histológico habitual tras preparación del ganglio, fragmentación según tamaño, fijación del mismo en formol y generación del bloque de parafina. Se obtuvo una lámina de 50 μm en porción central de cada fragmento y tinción con H&E. Se aplicaron las mismas categorías establecidas por la AJCC.

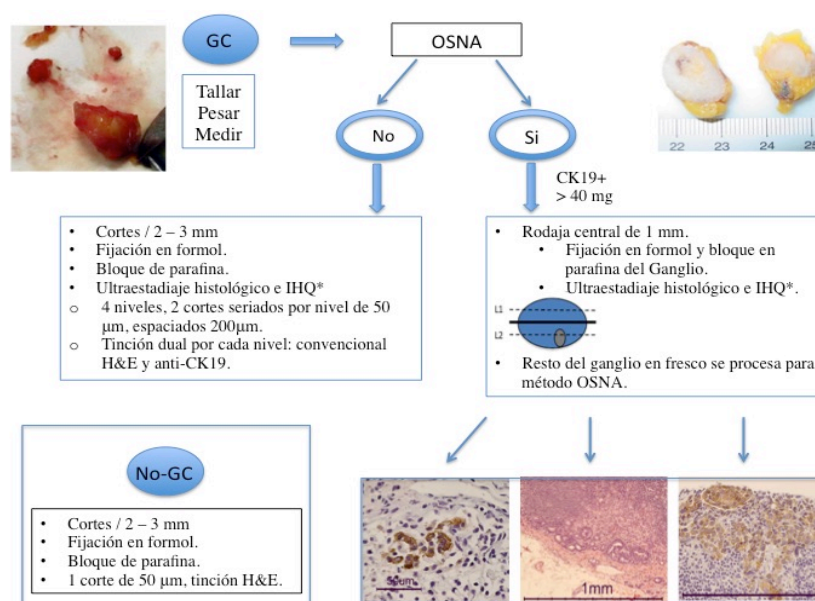


Figura 3.7 Esquema del protocolo de estudio anatomopatológico. IHQ = inmunohistoquímica, H&E = hematoxilina-eosina; No-GC = ganglio no centinela; (*) = misma explicación del procedimiento.

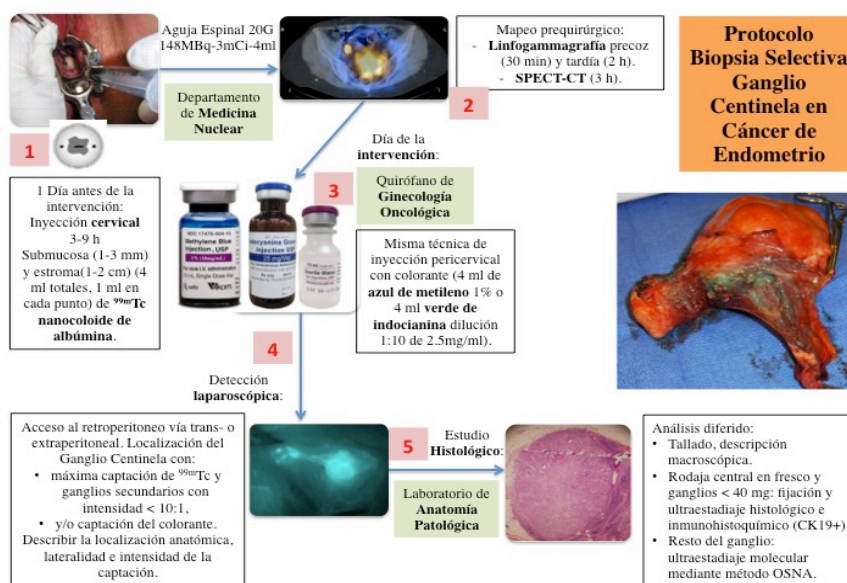


Figura 3.8 Protocolo completo de detección y estudio del ganglio centinela en cáncer de endometrio.

3.4. Método de recogida de datos

La recogida de datos se realizó en formulario de Microsoft Access 2007, disponiendo a su vez de un cuaderno de recogida de datos impreso (Anexo E para ver variables recogidas).

3.5. Método estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.22.0 (Chicago, SPSS Inc., EE.UU.).

En la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación típica ($\mu \pm \sigma$) y para variables cuantitativas de tiempo se indicó la mediana (Me) y el rango intercuartílico (RI = p75 – p25). Las variables cualitativas se han descrito mediante valor absoluto en número de sujetos, frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. La representación gráfica se realizó mediante tablas y diagramas de frecuencias para variables cuantitativas discretas y diagramas de caja para variables cuantitativas continuas. En la determinación de los tiempos entre fechas se ha calculado el promedio ponderado.

Se realizaron comparaciones entre las variables cuantitativas utilizando la prueba paramétrica de t-Student para datos de dos muestras independientes. Como pruebas no-paramétricas se aplicó la U de Mann-Whitney para datos no pareados y la correlación de Pearson. Comparando las variables cualitativas independientes se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado o test de Fisher dependiendo del tamaño de la tabla de contingencia. Para determinar la magnitud del factor en una cohorte entre los sujetos expuestos frente a los no expuestos se estimó como medida de asociación el riesgo relativo (RR). Para determinar la concordancia o acuerdo entre los resultados de dos pruebas independientes cualitativas se

utilizó el índice de Kappa (k), expresado como su valor y el error estándar estimado ($k \pm ES$). Se estableció un intervalo de confianza con una probabilidad del 95% (IC95%), aceptando una probabilidad de error alfa del 5%, expresado como significación estadística entre las dos variables si $p < 0,05$.

Considerando los resultados de los ganglios linfáticos centinela en comparación con los resultados de los ganglios linfáticos no centinela dentro del mismo paciente, cada paciente ha actuado como su propio control. Se determinó la capacidad diagnóstica de la prueba de detección prequirúrgica frente al estándar definido de captación bilateral por paciente. En el cálculo de la predicción diagnóstica del GC, detectado por paciente, se ha considerado el valor estándar de comparación la bilateralidad^{###}.

La capacidad diagnóstica del estudio anatomopatológico del GC se determinó, tanto por GC como por paciente y grupo de riesgo, con el cálculo de la S, E, VPP, valor predictivo positivo (VPP) y FN. Se consideró paciente FN en el análisis por US si el resultado negativo de la prueba no correspondía con un resultado positivo en la linfadenectomía. Respecto a la ultraestadificación molecular, se consideró FN si el resultado negativo de su análisis era opuesto a un resultado positivo de la US del mismo GC o paciente.

En el análisis de supervivencia se utilizaron técnicas no paramétricas de Kaplan-Meier. En la estimación de los factores que afectan a la supervivencia se aplicó el modelo de los riesgos proporcionales de Cox, expresado con Hazard Ratio ($HR \pm IC95\%$) y considerando significación si $p < 0,05$.

^{###} Debido a la complejidad de combinaciones, se han recodificado las variables de: “*identificación quirúrgica global*”, “*identificación quirúrgica con colorante*” e “*identificación quirúrgica con ^{99m}Tc*”. La *identificación quirúrgica* se codificó como: 0-ausencia de GC, 1 – detección de GC unilateral, y 2- detección de GC bilateral. Se establecieron tres condiciones que cumplieran el estándar definido: (1) la detección de un GC en hemipelvis derecha y otro en la hemipelvis izquierda, siendo complementario entre los dos trazadores aplicados, en caso de coincidir con método doble; puesto que la detección de un mismo GC por los dos trazadores no aportaría valor, (2) la detección de al menos un GC en hemipelvis derecha y otro en la hemipelvis izquierda con el mismo colorante, y (3) detección de al menos un GC en hemipelvis derecha y otro en la hemipelvis izquierda con el radiotrazador.

4. RESULTADOS

4.1. Características de la muestra

De enero de 2012 a diciembre de 2016, ambos inclusive, se diagnosticaron 143 casos (Figura 4.1).

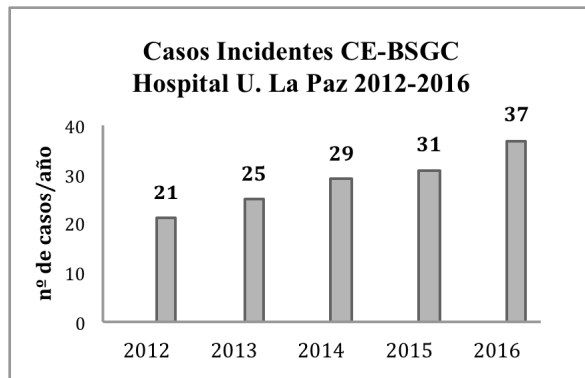


Figura 4.1 Distribución de los casos incidentes con cáncer de endometrio y realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el periodo 2012-2016.

La edad media fue de $64,4 \pm 11$ años, siendo 123 (86%) pacientes menopáusicas y

115 (80,4%) no-nulíparas. El IMC medio fue de $29,1 \pm 6,2$ kg/m², con una proporción del 36,4% de la muestra obesa. Respecto a los antecedentes, 16 pacientes (11,2%) tienen un antecedente personal de cáncer, y 81 (56,6%) refieren antecedentes familiares de cáncer (Tabla 4.1).

Tabla 4.1 Antecedentes oncológicos.

Cáncer	AP (N=16)		AF (N=81)	
	n	%	n	%
Endometrio	no aplica		16	11,2
Cólon	1	0,7	29	20,3
Mama	8	5,6	26	18,2
Ovario	no aplica		8	5,6
Urológico	1	0,7	4	2,8
Gástrico	—		9	6,3
Otro	8	5,6	44	30,8

Se ha estimado la proporción por tipo de cáncer y AF o AP considerando las 143 pacientes incluidas a estudio. N = casos totales; n = casos por categoría; AP = antecedentes personales; AF = antecedentes familiares; (—) = ningún caso.

4.2. Diagnóstico y estudio de extensión

Las pruebas diagnósticas y el estudio de extensión se recogen en la Tabla 4.2. Se realizó determinación de los marcadores tumorales CA125 y CA19.9 en 111 casos, estando elevado en 33 (29,7%) pacientes.

Tabla 4.2 Diagnóstico y estudio de extensión.

Variable	Estudio Diagnóstico (N=143)	
	Categoría	n %
Prueba Diagnóstica	Histeroscopia	114 79,7
	Legrado	18 12,6
	Aspirado Endometrial	11 7,7
Ecografía Ginecológica		143 100
	IM < 50%	81 56,6
	IM ≥ 50%	62 43,4
Resonancia Magnética		127 88,8
	IM < 50%	63 49,6
	IM ≥ 50%	64 50,4
	Adenopatías Patológicas	12 9,4
Tomografía Computerizada		79 55,2
	Adenopatías Patológicas	10 12,7
Marcador Tumoral Elevado⁽¹⁾	CA125 > 30 o CA19.9 > 37	33 29,7
	CA125 > 30 UI/ml	20 18
	CA19.9 > 37 UI/ml	20 18
	CA125 > 30 y CA19.9 > 37	7 6,3

⁽¹⁾ Se consideró elevación si al menos uno de los dos marcadores tumorales (CA125 o CA19.9) es superior al umbral de normalidad (>30 o >37 UI/ml). IM = invasión miometrial; n = casos por categoría; % = proporción del total por categoría.

Se estableció una concordancia moderada entre la IM valorada tanto por la ecografía como por la RM ($k=0,44 \pm 0,08$). Sin embargo, no existió acuerdo entre la IM valorada por dichas pruebas y la definitiva del análisis histológico, con un valor de k inferior. Por otro lado, la concordancia entre los hallazgos de la TC y la RM en la detección de adenopatías sospechosas fue buena ($k=0,63 \pm 0,15$), con un acuerdo débil en la detección histológica de metástasis linfática, tanto en la TC ($k=0,27 \pm 0,16$) como en la RM ($k=0,14 \pm 0,06$). La elevación del marcador tumoral asoció un incremento del riesgo en 2,2 veces para un estadio FIGO posquirúrgico avanzado (IC95%: 1,24 – 3,9; $p=0,006$), pero con débil acuerdo ($k=0,22$

$\pm 0,10$). No hubo asociación entre elevación del marcador tumoral y el tipo histológico (tipo I o II) ($p=0,298$).

4.3. Histología, estadio y riesgo clínico

La histología preoperatoria de las 143 pacientes se recoge en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3 *Histología preoperatoria.*

Histología Preoperatoria (N=143)		
Tipo Histológico	n	%
I	118	82,5
G1	68	47,5
G2	34	23,8
G3	16	11,2
II	25	17,5
Seroso	8	5,6
Célula Clara	6	4,2
Mixto	6	4,2
Carcinosarcoma	3	2,1
Indiferenciado	2	1,4

N = casos totales, n = casos por categoría.

Completado el estudio de extensión inicial, la clasificaron de por estadio FIGO clínico y categoría de riesgo ESMO prequirúrgico se recoge en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4 *Clasificación prequirúrgica según estadio clínico FIGO y categoría de riesgo ESMO.*

FIGO clínico	Categoría de riesgo ESMO prequirúrgico						(N=143)	
	Bajo		Intermedio		Alto		Σ	
Estadio	n	%	n	%	n	%	n	%
IA	56	72,7⁽¹⁾	7	9,1	14	18,2	77	53,8
IB	-		40	69	18	31	58	40,6
II	-		-		4	100	4	2,8
IIIA	-		-		4	100	4	2,8
Σ	56	39,1	47	32,9	40	28	143	100

⁽¹⁾ El cálculo de las proporciones, expresado en porcentaje, está estimado por filas tomando la referencia del estadio clínico FIGO, la suma de las categorías de riesgo por estadio es el 1. ESMO = European Society for Medical Oncology; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; (-) = casilla vacía; Σ = sumatorio; N = casos totales, n = casos por categoría.

4.4. Detección prequirúrgica del ganglio centinela

Se realizó marcaje con ^{99m}Tc -nanocoloide en 132 (92,3%) pacientes, mediante inyección pericervical en 4 cuadrantes en los 7 (5,3%) casos iniciales, y pericervical en 2 cuadrantes en las 125 (94,7%) sucesivas pacientes. Se detectó al menos un GC en 123 (93,2%) casos (en un único caso con ausencia de drenaje se decidió reinyectar), obteniendo captación bilateral en 78 (59,1%) casos (Tabla 4.5).

Tabla 4.5 Detección prequirúrgica del radiocoloide.

Detección Prequirúrgica	Casos aplicado		Casos NO-aplicado	Tasa de Detección		NO detección		Lateralidad detección ⁽¹⁾			
	n	%	n	n	% ⁽²⁾	n	%	Unilateral		Bilateral	
Prueba:								n	%	n	%
LGG	132	92,3	11	117	88,6	15	11,4	51	38,6	66	50
SPECT-TC	131 ⁽³⁾	91,6	12	122	93,1	9	6,9	45	34,3	77	58,8
^{99m}Tc-nanocol. (Global)	132	92,3	11	123	93,2	9	6,8	45	34,1	78	59,1

⁽¹⁾ La proporción se ha estimado de manera que la totalidad (valor 1) es la suma de la captación unilateral, la bilateral y la no detección, expresado en porcentaje. ⁽²⁾ La tasa de detección es la diferencia de 1 menos la proporción de no detectados, expresado en porcentaje. ⁽³⁾ SPECT-TC no se pudo realizar en un caso por problemas técnicos. LGG = linfogammagrafía; SPECT-TC = tomografía computerizada de emisión monofotónica o Single Photon Emission Computed Tomography; n = casos por categoría.

Se determinó la correlación entre la detección por LGG y el SPECT-TC, con una buena concordancia ($k=0,79 \pm 0,04$), así como en el número de áreas detectadas ($r=0,81 \pm 0,04$). El SPECT-TC se objetivó superior a la LGG en bilateralidad (Tabla 4.6).

Tabla 4.6 Acuerdo entre la detección por linfogammagrafía y el SPECT-TC.

LGG	SPECT-TC			
	Detección Bilateral	Detección Unilateral	No-Detección	Σ
Detección Bilateral	65	—	—	65 ⁽¹⁾
Detección Unilateral	10	41	—	51
No-Detección	2	4	9	15
Σ	77	45	9	131

⁽¹⁾ No se incluye un caso dado que no se pudo realizar SPECT-TC por problemas técnicos. LGG = Linfogammagrafía; SPECT-TC: tomografía computerizada de emisión monofotónica o Single Photon Emission Computed Tomography; Σ = sumatorio; (—) = ningún caso.

La Tabla 4.7 muestra el cálculo de la capacidad de detección prequirúrgica por prueba.

Tabla 4.7 Capacidad diagnóstica en la detección prequirúrgica del ganglio centinela.

Trazador:	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
LGG	85,3	96,5	96,9	83,3
SPECT-CT	100	94,7	96,1	100

Cálculo realizado considerando el resultado óptimo la bilateralidad. LGG = linfogammagrafía; SPECT-TC: tomografía computerizada de emisión monofotónica o Single Photon Emission Computed Tomography; S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo.

El número medio de los GC identificados prequirúrgicamente ha sido de $1,6 \pm 0,9$, por paciente. El mapa linfático por áreas anatómicas ^{§§§§} del drenaje prequirúrgico se puede visualizar en la Figura 4.6 con: 36 (25,2%) casos de drenaje en el área obturatriz izquierda, 50 (35%) casos en el área obturatriz derecha, 49 (34,3%) casos en el área ilíaca externa izquierda, 37 (25,9%) casos en el área ilíaca externa derecha, 1 (0,7%) casos en el área ilíaca interna izquierda, 5 (3,5%) casos en el área ilíaca interna derecha, 18 (12,6%) casos en el área ilíaca común izquierda, 22 (15,4%) casos en el área ilíaca común derecha, 2 (1,4%) casos en el área presacra y 6 (4,2%) casos en el área paraaórtica. En 4 casos no consta la descripción, siendo en 2 (1,4%) casos lateralidad izquierda y 2 (1,4%) casos lateralidad derecha. Se describió drenaje secundario en 69 (56,1%) casos. En 38 (32%) casos hubo captación

prequirúrgica del radiotrazador en áreas de drenaje no usual (Figura 4.2).

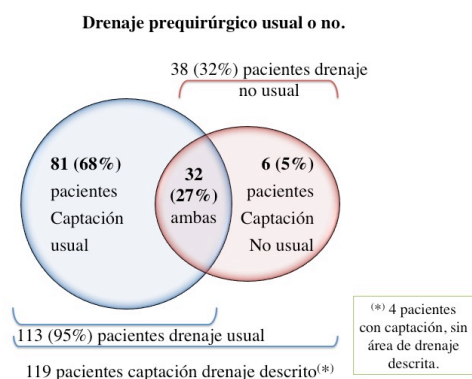
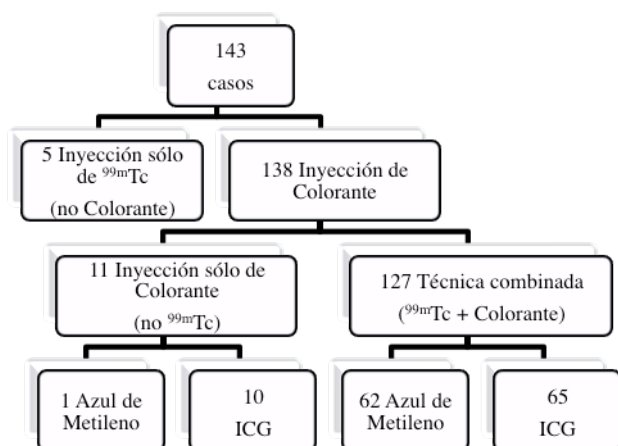


Figura 4.2 Drenaje prequirúrgico, por paciente, según localización usual y no usual.

^{§§§§} Tener en cuenta que un paciente puede tener drenaje en varias áreas anatómicas descritas.

4.5. Detección quirúrgica del ganglio centinela

Se inyectó colorante en 138 (96,5%) casos, en 63 (45,7%) casos se utilizó el AM y en 75 (54,3%) casos el ICG. En las 5 (3,5%) pacientes restantes únicamente se utilizó el ^{99m}Tc -



nanocoloide prequirúrgico. De los 138 casos con colorante, en 11 (8%) casos el colorante fue el único marcador, siendo en los 127 (92%) casos restantes aplicada la técnica combinada de radiotrazador y colorante, en 62 (44,9%) casos con el AM y en 65 (47,1%) casos el ICG (Figura 4.3).

Figura 4.3 Distribución de casos según el trazador inyectado.

En la Figura 4.4 representa el marcaje y detección en cada una de las combinaciones.

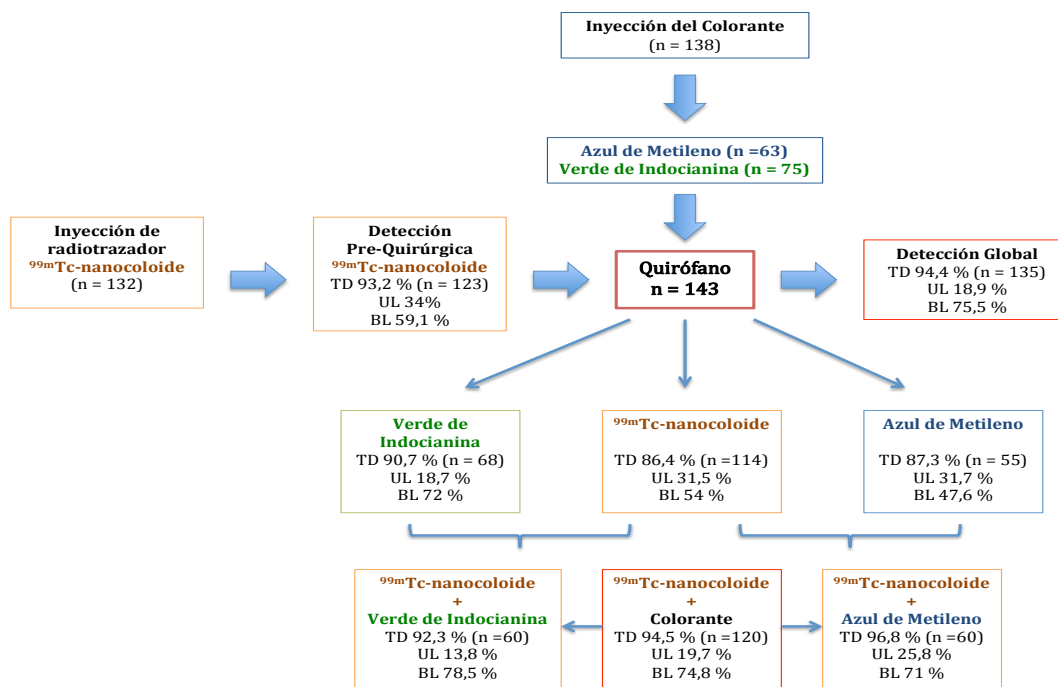


Figura 4.4 Esquema del procedimiento de marcaje y detección del ganglio centinela, tasas de detección y lateralidad del drenaje.

La Tabla 4.8 muestra el cálculo de la capacidad de detección quirúrgica por trazador.

Tabla 4.8 Capacidad diagnóstica en la detección quirúrgica del ganglio centinela.

		Capacidad Predictiva (N=143)			
		S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Detección Global		96,3	100	100	87,5
Colorantes	AM	66,7	100	100	54,5
	ICG	91,5	100	100	76,2

Cálculo realizado considerando el resultado óptimo la bilateralidad. S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; AM = azul de metileno; ICG = verde de indocianina; N = casos totales.

De un total de 389 GC obtenidos quirúrgicamente en 135 pacientes, en 307 hubo captación del ^{99m}Tc -nanocoloide (de 123 pacientes), 139 captaron el colorante AM (en 55 pacientes) y 152 captaron el colorante ICG (en 68 pacientes). El número medio de los GC obtenidos por paciente se refleja en la Tabla 4.9.

Tabla 4.9 Estimación de la media de ganglios centinela detectados, por paciente, durante el proceso.

	$\mu \pm \sigma$
Detección Quirúrgica Global	2,8 \pm 1,2
^{99m}Tc-nanocoloide	2,1 \pm 1,1
Intensidad ^{99m}Tc (cps)	193,5 \pm 214,5
Colorante	2,4 \pm 1,4
AM	1,8 \pm 1,2
ICG	2,9 \pm 1,4
Colorante + ^{99m}Tc	2,8 \pm 1,2
AM + ^{99m}Tc	2,5 \pm 1
ICG + ^{99m}Tc	3,1 \pm 1,2

cps = cuentas por segundo; AM = azul de metileno; ICG = verde de indocianina; ^{99m}Tc = ^{99m}Tc -nanocoloide.

La Figura 4.5 muestra el número de los GC/paciente detectados según el trazador. Podemos observar una distribución comparable entre el ^{99m}Tc -nanocoloide y el AM, tendiendo el ICG a obtener un mayor número de GC, de manera que 4 o más GC se obtuvieron en el 6% y 6,4% de casos con el ^{99m}Tc o AM, respectivamente; siendo del 29,3% en el caso de ICG.

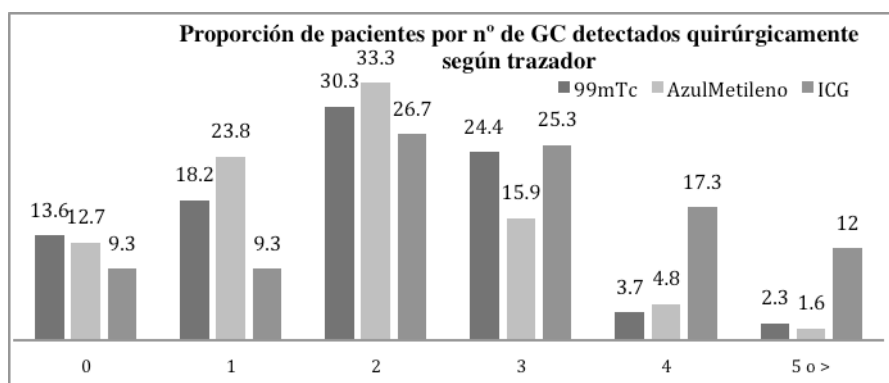


Figura 4.5 Distribución del número de ganglios centinelas detectados quirúrgicamente según el trazador inyectado.

Se ha determinado una débil correlación entre el ^{99m}Tc -nanocoloide y el colorante global (incluyendo el AM y el ICG), tanto en la lateralidad como en el número de los GC/paciente ($k=0,40 \pm 0,68$; $r=0,39$; $p<0,001$). Por colorante, la detección entre el ^{99m}Tc -nanocoloide y el AM, tanto en la lateralidad como en el número de los GC/paciente, ha tenido moderada concordancia ($k=0,41 \pm 0,10$; $r=0,52$; $p<0,001$). Para el ^{99m}Tc -nanocoloide y el ICG, la correlación ha sido débil tanto en lateralidad como en número de los GC/paciente ($k=0,23 \pm 0,1$; $r=0,23$; $p=0,09$). Respecto al ^{99m}Tc , el AM obtuvo inferior captación y bilateralidad, mientras que el colorante ICG aumentó la detección y bilateralidad (Tablas 4.10 y 4.11).

Tabla 4.10 Acuerdo entre la detección por colorante azul de metileno y ^{99m}Tc -nanocoloide.

	AM (N=62)			
	No Detección	Detección Unilateral	Detección Bilateral	Σ
^{99m}Tc -nanocoloide	n	n	n	n
No Detección	2	1	—	3
Detección Unilateral	2	13	4	19
Detección Bilateral	4	6	23	33
Σ	8	20	27	55 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Se ha aplicado doble técnica con ^{99m}Tc -nanocoloide y colorante azul de metileno en 62 casos; 7 casos se consideraron perdidos por ausencia de descripción de la lateralidad en el protocolo quirúrgico. AM = azul de metileno; (—) = ningún caso; Σ = sumatorio.

Tabla 4.11 Acuerdo entre la detección por colorante verde de indocianina y ^{99m}Tc -nanocoloide.

^{99m}Tc -nanocoloide	ICG (N=65)			
	No Detección	Detección Unilateral	Detección Bilateral	Σ
No captación	5	1	6	12
Detección Unilateral	—	8	12	20
Detección Bilateral	2	2	26	30
Σ	7	11	44	62⁽¹⁾

⁽¹⁾ Se ha aplicado doble técnica con ^{99m}Tc -nanocoloide y colorante verde de indocianina en 65 casos; 3 casos se consideraron perdidos por ausencia de descripción de la lateralidad en el protocolo quirúrgico. ICG = verde de indocianina; (—) = ningún caso; Σ = sumatorio.

La Figura 4.6 permite realizar una valoración entre el mapeo linfático prequirúrgico y el quirúrgico, con tendencia a un incremento en el drenaje quirúrgico no usual y en el área obturatriz. El mapa linfático quirúrgico fue de****: 55 (40,7%) casos drenaje en el área obturatriz izquierda, 71 (52,6%) casos en el área obturatriz derecha, 37 (27,4%) casos en el área ilíaca externa izquierda, 30 (22,2%) casos en el área ilíaca externa derecha, 3 (2,2%) casos en el área ilíaca interna izquierda, 2 (1,5%) casos en el área ilíaca interna derecha, 22 (16,3%) casos en el área ilíaca común izquierda, 27 (20%) casos en el área ilíaca común derecha, 4 (3%) casos en el área presacra, y 11 (8,1%) casos en el área paraórtica. En 8 casos no consta el área, siendo 4 (3%) casos con lateralidad izquierda, 3 (2,2%) casos con lateralidad derecha y 1 (0,7%) caso con lateralidad desconocida.

**** Tener en cuenta que un paciente puede tener drenaje en varias áreas anatómicas descritas.

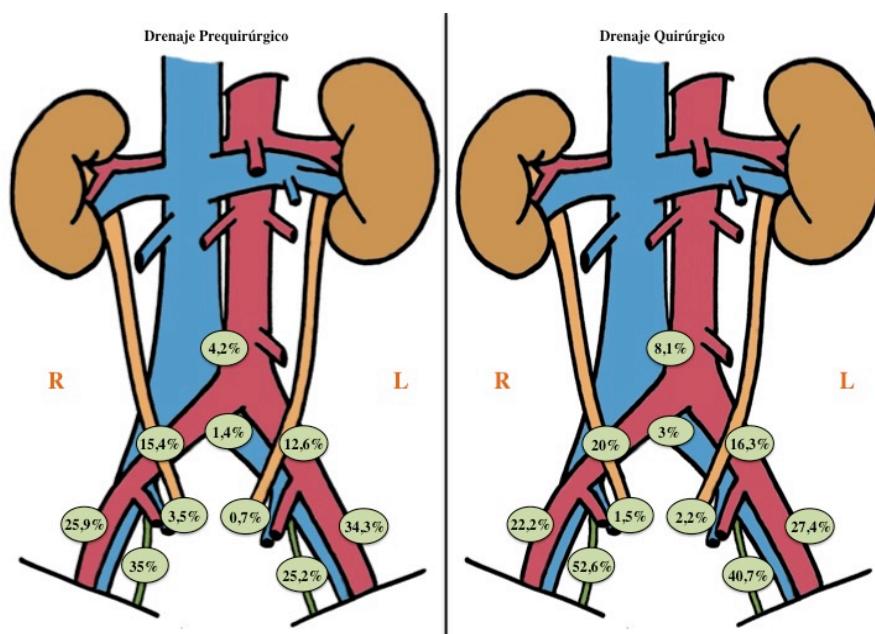


Figura 4.6 Drenaje prequirúrgico y quirúrgico del ganglio centinela, distribución por áreas anatómicas.

La distribución de los 389 GC por área anatómica se recoge en la Figura 4.7: 66 (17%) GC localizados en el área obturatriz izquierda, 85 (21,9%) GC en el área obturatriz derecha, 77 (19,8%) GC en el área ilíaca externa izquierda, 57 (14,6%) GC en el área ilíaca externa derecha, 4 (1%) GC en el área ilíaca interna izquierda, 7 (1,8%) GC en el área ilíaca interna derecha, 23 (5,9%) GC en el área ilíaca común izquierda, 29 (7,4%) GC en el área ilíaca común derecha, 5 (1,3%) GC en el área presacra, y 14 (3,6%) GC en el área paraórtica. No se recoge el área anatómica en 22 GC, 11 (2,8%) GC con lateralidad izquierda, 6 (1,5%) GC con lateralidad derecha y 5 (1,3%) GC con lateralidad desconocida. Agrupando la localización del GC, el 76,1% se localizaron en áreas de drenaje usual y el 18,2% en áreas de drenaje no usual.

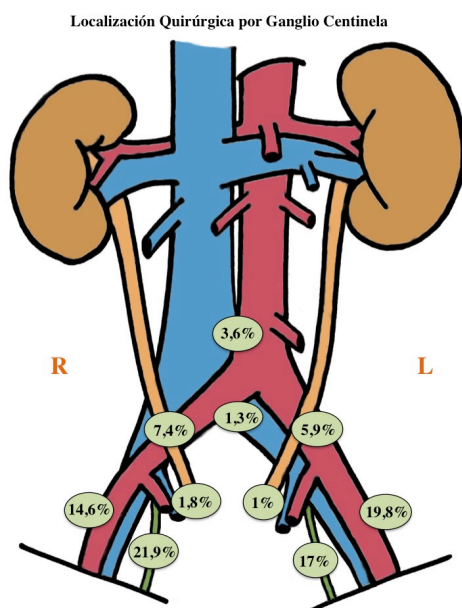


Figura 4.7 Distribución anatómica por ganglio centinela detectado quirúrgicamente.

Por paciente, 52 (38,5%) pacientes han tenido detección de GC en drenaje no usual (Figura 4.8).

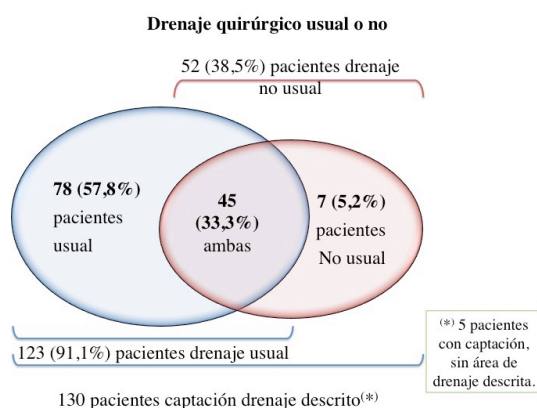


Figura 4.8 Localización quirúrgica del ganglio centinela según drenaje usual o no.

En las 8 pacientes en que falló la detección quirúrgica del GC, la edad fue de $65,9 \pm 15,6$ años, 2 años superior respecto al grupo de pacientes en que sí se detectó ($64 \pm 10,8$), el IMC fue de $31 \pm 9,2$ kg/m², con tendencia a ser superior respecto a las pacientes en que sí se detectó el GC (29 ± 6 kg/m²). Respecto al tipo histológico, el 37,5% han sido alto grado y el 37,5% tipo II.

4.6. Procedimiento quirúrgico⁺⁺⁺⁺

La mediana de tiempo entre la primera visita en consulta de ginecología oncológica hasta la intervención ha sido de 49,5 (RI=25) días. El abordaje quirúrgico fue por vía laparoscópica, excepto en 1 (0,7%) caso que requirió conversión a laparotomía por útero voluminoso, con formación anexial izquierda compleja. Se utilizó el movilizador uterino RUMI-II en 81 (60%) procedimientos, con incidencia de perforación uterina en 9 (6,7%) casos. Teniendo en cuenta nuestra casuística, no se ha demostrado relación entre la perforación uterina y la recidiva ($p=0,63$).

Por procedimientos, en 55 (40,7%) pacientes únicamente se realizó la BSGC y 80 (59,3%) pacientes se realizó la LP, de las que 74 (54,8%) asociaron LPA⁺⁺⁺⁺. El grupo de pacientes con solo realización de BSGC incluyó: 1 caso de alto riesgo en paciente de 79 años con cáncer de mama metastásico y hepatopatía crónica, 3 casos de riesgo intermedio (2 por resultado intraoperatorio con IM <50% y 1 caso no indicada linfadenectomía por avanzada edad) y 51 casos de bajo riesgo. Catorce (18,9%) pacientes con LP y LPA asociaron la realización de omentectomía incluyendo o no la realización de biopsias peritoneales. Cincuenta y ocho (78,4%) LPA se realizaron con abordaje extraperitoneal, 15 (21,6%) transperitoneal y 1 caso perdido por conversión a laparotomía (antes comentado).

En la Tabla 4.12 se recoge el tiempo quirúrgico global, y por procedimiento.

⁺⁺⁺⁺ A partir de aquí, los resultados se analizaron en las 135 pacientes que completaron la detección quirúrgica y exéresis del GC.

⁺⁺⁺⁺ Comentamos los motivos de haber realizado solamente la LP de estadificación quirúrgica, sin LPA, en 6 (4,4%) pacientes. En 2 pacientes con estadio clínico IB no se realizó la LPA debido a imposibilidad de proceder durante la intervención dada la obesidad y pluripatología de las pacientes (en 1 caso incidencia de perforación intestinal). Las otras 4 pacientes tenían una edad superior a los 80 años y se tomó la decisión en el Comité Multidisciplinar de no realizar la LPA. Algunas características de estas 4 pacientes fueron: un estadio clínico IA con sospecha radiológica de ganglios patológicos, un estadio clínico IA con histología tipo II y 2 estadios clínicos IB. El estadio FIGO posquirúrgico en las 6 pacientes fue: 4 (66,7%) casos con IIIC1, un estadio IIIA y un estadio IB. Durante el seguimiento 2 (33,3%) pacientes fallecieron y 4 (66,7%) pacientes permanecen libres de enfermedad.

Tabla 4.12 *Tiempo quirúrgico.*

	n	Me (min)	RI (min)
Global	135	220	130
Por procedimiento			
1. HT + DA + BSGC	55	130	45
2. HT + DA + BSGC + Linfadenect. (global)	80	265	60
2.1. HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica	6	215	43,7
2.2 HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica y paraaórtica (global)	74	270	56,2
2.2.1. HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica y paraaórtica	60	267	59,7
2.2.2. HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica y paraaórtica + Omentectomía ± Biopsias peritoneales	14	282,5	63,7
3.1. Linfadenect. paraaórtica extraperitoneal	58	275	60
3.2. Linfadenect. paraaórtica transperitoneal	15	260	75

HT = histerectomía total abdominal; DA = doble anexectomía; BSGC = biopsia selectiva del ganglio centinela; Linfadenect. = linfadenectomía; n = casos por categoría; Me = mediana; RI = rango intercuartílico (p75 – p25).

En la Figura 4.9 muestra una tendencia creciente en el tiempo quirúrgico según complejidad del procedimiento. La mediana de ingreso por intervención ha sido de 3 (RI=1) días.

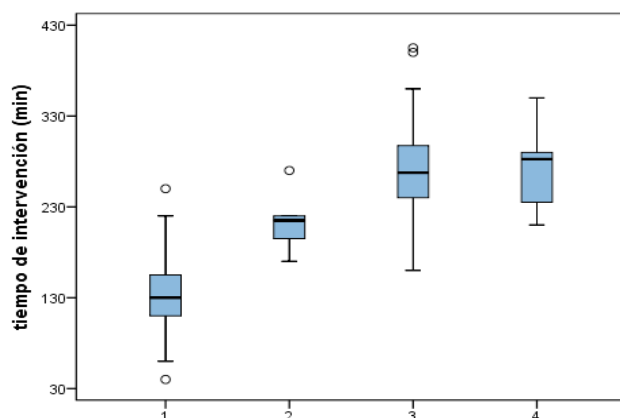


Figura 4.9 Tiempo quirúrgico por procedimiento. Procedimientos codificados: (1) HT + DA + BSGC; (2) HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica; (3) HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica y paraaórtica; (4) HT + DA + BSGC + Linfadenect. pélvica y paraaórtica + Omentectomía ± biopsias peritoneales.

4.6.1. Morbilidad

Durante la intervención, se produjeron 15 (11,1%) eventos, no ocurriendo más de un evento por paciente (Tabla 4.13). Dos (13,3%) de las complicaciones quirúrgicas se produjeron en casos con exéresis del GC (una paciente complicación digestiva y otra complicación urológica) y 13 (86,7%) en casos con linfadenectomía. En 2 (15,4%) de estos 13 casos únicamente se completó la LP y en los 11 (84,6%) casos restantes se realizó la LP-

LPA. Las complicaciones quirúrgicas fueron significativamente inferiores en el grupo en el que solo se realizó la BSGC frente al grupo con posterior linfadenectomía ($p=0,022$). La linfadenectomía supuso un incremento en las complicaciones quirúrgicas con un RR de 4,17 (IC95%: 0,97 – 17,93; $p=0,026$), siendo para la LPA un RR de 4,46 (IC95%: 1,05 – 19,02; $p=0,012$).

Tabla 4.13 *Complicaciones quirúrgicas.*

Evento (N=15)	n	%
Vía Digestiva ⁽³⁾	7	46,7 ⁽²⁾
Vascular	6	40
Vía Urinaria ⁽⁴⁾	1	6,7
Neurológico ⁽⁵⁾	1	6,7

⁽¹⁾ Ninguna paciente tuvo más de una complicación quirúrgica, por lo que el número de eventos se corresponde con la proporción de pacientes. ⁽²⁾ La proporción se calculó sobre la totalidad de eventos quirúrgicos. Eventos por categoría: ⁽³⁾ perforación intestinal, desgarro o des-serosamiento de sigma o asa de intestino delgado, ⁽⁴⁾ apertura de vejiga, ⁽⁵⁾ sección parcial de nervio ilioinguinal izquierdo. Σ = sumatorio; N = casos totales; n = casos por categoría.

Se han registrado 104 complicaciones posquirúrgicas en 53 (39,2%) pacientes, predominando las asociadas a procesos infecciosos, seguido de las derivadas de la manipulación ganglionar §§§§§ (Tabla 4.14). Cuarenta y seis (86,8%) pacientes con complicaciones posquirúrgicas se sometieron a linfadenectomía y 7 (13,2%) pacientes a exéresis del GC. Las complicaciones posquirúrgicas fueron significativamente inferiores en el grupo con solo realización de la BSGC frente al grupo con posterior linfadenectomía ($p<0,001$). La linfadenectomía supuso un incremento en las complicaciones posquirúrgicas con un RR de 4,6 (IC95%: 2,24 – 9,43; $p<0,001$). La realización del abordaje extraperitoneal o transperitoneal no supuso diferencias estadísticamente significativas en la morbilidad quirúrgica ($p=0,686$) ni posquirúrgica ($p=0,15$).

§§§§§ Dos pacientes fallecidas en posoperatorio inmediato, un caso por embolismo pulmonar masivo y otro caso por complicaciones cardiológicas y fallo multiorgánico en shock séptico.

Tabla 4.14 *Complicaciones posquirúrgicas.*

	Total (N=53)		Sólo GC (N=7)		Linfadenectomía + GC (N=46)	
Complicación	n⁽¹⁾	%	n⁽¹⁾	%	n⁽¹⁾	%
Infección mayor ⁽²⁾	19	18,3	4	44,4	15	15,8
Linfocele	18	17,3	-	-	18	18,9
Linfedema	17	16,3	-	-	17	17,9
Pared Abdominal ⁽³⁾	11	10,6	1	11,1	10	10,5
Infección menor ⁽⁴⁾	11	10,6	2	22,2	9	9,5
TVP-TEP	8	7,7	1	11,1	7	7,4
Urinaria ⁽⁵⁾	4	3,8	-	-	4	4,2
Dehiscencia cúpula vaginal	3	2,9	1	11,1	2	2,1
Respiratoria ⁽⁶⁾	3	2,9	-	-	3	3,1
Absceso Linfocele	3	2,9	-	-	3	3,1
Dolor ⁽⁷⁾	3	2,9	-	-	3	3,1
Digestiva ⁽⁸⁾	2	1,9	-	-	2	2,1
Ascitis Quilosa	1	0,9	-	-	1	1
Neurológica ⁽⁹⁾	1	0,9	-	-	1	1

⁽¹⁾ La incidencia por categoría se calculó como proporción del total de eventos. Se debe tener en cuenta que hay pacientes con más de un evento. Eventos por categoría:

⁽²⁾ neumonía, absceso abdominal y/o pélvico, peritonitis, sepsis bacteriana, pielonefritis; ⁽³⁾ hematomas de pared o retroperitoneo, seroma, infección de la herida quirúrgica, hernia o eventración; ⁽⁴⁾ hematomas y/o colecciones pélvicas sintomáticas, infección del tracto urinario inferior; ⁽⁵⁾ anulación función renal izquierda por atrapamiento ureteral secundario a cambios posquirúrgicos, fístula vésico-vaginal, oclusión de arteria polar renal; ⁽⁶⁾ disnea, derrame pleural bilateral; ⁽⁷⁾ los casos con dolor registrados indican que precisó de analgesia de tercer escalón y seguimiento por unidad del dolor; ⁽⁸⁾ fístula perineal, íleo paralítico; ⁽⁹⁾ complicación neurológica con pérdida de movilidad en miembros inferiores, disestesias en muslos y periné. TVP = trombosis venosa profunda; TEP = trombo-embolismo pulmonar; N = casos por categoría; n = eventos.

Un total de 19 (23,7%) casos de los 80 en que se realizó la linfadenectomía han tenido complicaciones posquirúrgicas asociadas directamente a la resección del tejido linfático, ningún caso en el grupo con solo exéresis del GC. Se agruparon las cuatro complicaciones registradas directamente relacionadas con la linfadenectomía: la ascitis quilosa en posoperatorio inmediato, el hallazgo de linfocele sintomático, el absceso o sobreinfección del linfocele, y la aparición de linfedema. Los cuatro eventos representaron 39 (37,5%) de las complicaciones posquirúrgicas. De manera que, al menos 1 evento relacionado con la linfadenectomía ha ocurrido en 19 (23,7%) pacientes, 2 eventos en 7 (8,7%) pacientes y 3 eventos en 2 (2,5%) pacientes, no habiendo ningún paciente con los 4 eventos. De los 46

casos con complicaciones posquirúrgicas derivadas de la linfadenectomía, 4 (8,7%) casos se sometieron a LP y en 42 (91,3%) casos restantes se realizó la LP-LPA.

4.7. Estudio histológico

4.7.1. Características histológicas finales

Las Tabla 4.15 y 4.16 recogen las características histológicas finales de las 135 pacientes con detección quirúrgica del GC.

Tabla 4.15 Tipo histológico tumoral diagnóstico y final.

(N=135) Tipo Histológico	Histología Diagnóstica		Histología Final	
	n	%	n	%
I	111	82,2	105	77,8
G1	65	48,1	61	45,2
G2	32	23,7	34	25,2
G3	14	10,4	10	7,4
II	24	17,8	30	22,2
Seroso	7	5,2	8	5,9
Célula Clara	6	4,4	2	1,5
Mixto	6	4,4	9	6,7
Carcinosarcoma	3	2,2	10	7,4
Indiferenciado	2	1,5	1	0,7

N = casos totales; n = casos por categoría.

Se determinó una moderada concordancia entre el diagnóstico histológico inicial y el final ($k=0,57 \pm 0,73$), con buena concordancia entre el grado de diferenciación tumoral inicial y el final ($k=0,67 \pm 0,05$).

De las 17 (12,6%) pacientes que presentaron patología anexial, en 9 (53%) casos fue por patología benigna y en 8 (47%) casos por patología maligna (2 casos concomitancia con metástasis por carcinoma de mama, 1 caso con carcinoma de ovario seroso alto grado^{*****} y 5 casos con infiltración tumoral por primario endometrial).

***** Paciente con conversión quirúrgica a laparotomía por tumoración pélvica voluminosa y complejidad para el abordaje laparoscópico extraperitoneal.

Tabla 4.16 Características histológicas finales.

Variable	Categoría	n (N=135)	%	Variable	n (N=135)	%
Presencia de ILV		48	35,6	Patología Anexial	17	12,6
IM	No	40	29,6	<50 %	86	63,7
	<50%	46	34,1			
	≥50%	49	36,3			
Tamaño tumoral	<2 cm	34	25,2	Invasión Extracapsular Ganglionar	6	4,4
	≥2 cm	101	74,8			
Grado Histológico	G1	61	45,2	G1-G2	95	70,4
	G2	34	25,2			
	G3	18	13,3	G3-Gx	40	29,6
	Gx	22	16,3			

ILV = invasión linfocascular tumoral; IM = invasión miometrial; G1 = bajo grado; G2 = grado medio; G3 = alto grado; Gx = no gradable o indiferenciado; N = casos totales; n = casos por categoría.

4.7.2. Análisis histológico de la linfadenectomía

En las 80 pacientes con linfadenectomía, 12 (15%) casos presentaron metástasis linfática (independientemente del estado del GC), de los que en 4 (33,3%) casos fue por metástasis pélvica, en 6 (50%) casos por metástasis paraaórtica y en 2 (16,7%) casos tanto por metástasis pélvica como paraaórtica.

En las pacientes con realización de LP, se analizaron una media de $15,5 \pm 6,5$ ganglios/paciente con un tamaño medio del ganglio de $17 \pm 7,6$ mm. En 6 (7,5%) casos se detectaron 17 ganglios metastásicos (independientemente del GC o la LPA), de los que en 3 (50%) casos hubo un único ganglio metastásico y en los 3 (50%) casos restantes 2 o más. El tamaño medio del ganglio pélvico metastásico fue de $16,3 \pm 5,2$ mm y el diámetro máximo de la metástasis pélvica de $5,1 \pm 4,5$ mm.

En las 74 pacientes con LPA, se analizaron una media de $18 \pm 7,7$ ganglios/paciente con un tamaño medio del ganglio de $15,5 \pm 4,5$ mm. En 8 (10,8%) casos se detectaron 21 ganglios metastásicos (independientemente del GC o LP), de los que en 5 (62,5%) casos se detectó un único ganglio metastásico y en los 3 (37,5%) casos restantes 2 o más. En 2 casos

coinciden metástasis pélvica y paraaórtica. El tamaño medio del ganglio paraaórtico metastásico ha sido de $13,9 \pm 4$ mm y diámetro máximo de la metástasis paraaórtica de $8,8 \pm 7,1$ mm.

4.7.3. Ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica del ganglio

centinela

De un total de 143 pacientes, se identificó quirúrgicamente el GC en 135 (94,4%) de ellas, presentando metástasis linfática en 26 (19,3%) casos. De los 26 casos con ganglios metastásicos, 20 (76,9%) fueron pacientes con al menos un GC metastásico y 6 (23,1%) con el GC negativo. Las pacientes con el GC negativo presentaron en 2 (33,3%) casos la LP metastásica y 4 (66,7%) casos la LPA metastásica (Figura 4.10).

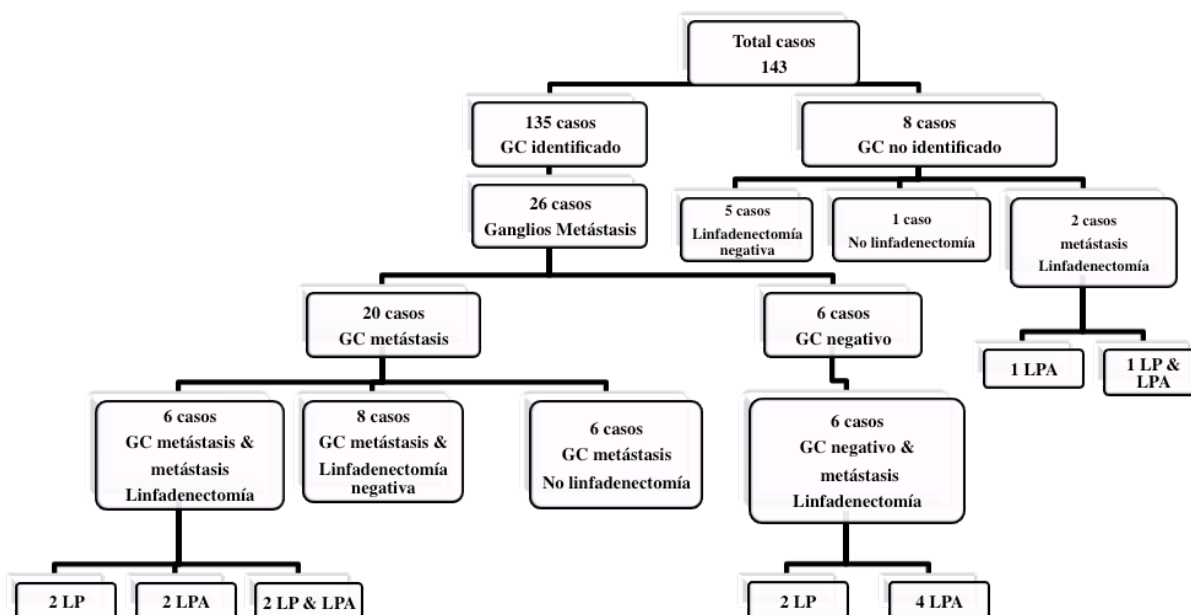


Figura 4.10 Distribución de casos según metástasis linfática.

De las 20 (14,8%) pacientes con el GC metastásico, en 6 (30%) casos no se asoció la realización de la linfadenectomía (en 5 casos no había indicación clínica y en 1 caso no se realizó por añosidad y pluripatología), en 8 (40%) casos la linfadenectomía fue negativa y en los 6 (30%) casos restantes la linfadenectomía fue metastásica (en 2 casos la LP fue

metastásica, en 2 casos la LPA fue metastásica y en 2 casos ambas). Respecto al análisis del GC en las 12 pacientes con linfadenectomía metastásica: en 6 (50%) casos se detectó al menos un GC metastásico y en los 6 (50%) casos restantes el GC fue negativo (Figura 4.10).

Se analizaron 429 GC en 135 pacientes, 401 (93,5%) han sido negativos y 28 (6,5%) metastásicos. La media de los GC analizados por paciente en el estudio histológico fue de $3,2 \pm 1,7$. La Figura 4.11 muestra la variación en el número de los GC detectados durante el proceso.

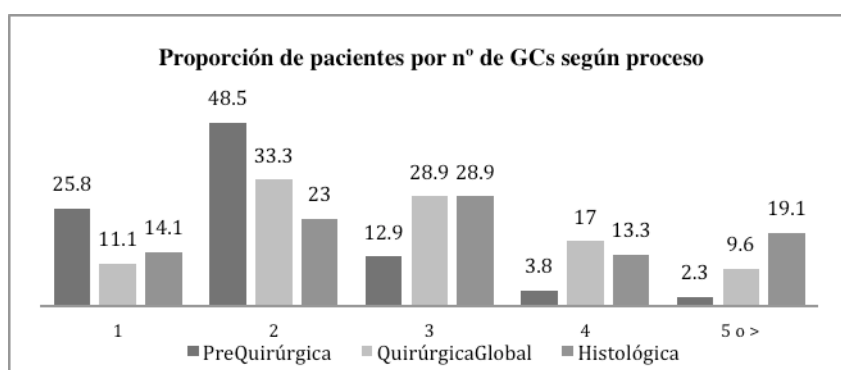


Figura 4.11 Distribución de pacientes por número de ganglios centinela detectados a lo largo del proceso.

El tamaño medio del GC no metastásico ha sido de $12,7 \pm 6,3$ mm y el tamaño medio del GC metastásico ha sido de $14,3 \pm 4,4$ mm ($p=0,025^{+++++}$). El tipo de metástasis, por GC, ha sido en 17 (60,7%) GC con μ M, 3 (10,7%) GC con CTA (siendo un 71,4% de GC metastásicos con bajo volumen tumoral), y 8 (28,6%) GC con MM. El tamaño medio de la metástasis detectada por US ha sido de $1,7 \pm 2,3$ mm.

La distribución por pacientes según la mayor metástasis detectada en el GC fue de: 7 (35%) casos con MM, 12 (60%) casos con μ M y 1 (5%) caso con CTA. Según la IM: en

⁺⁺⁺⁺⁺ Se objetivan diferencias estadísticamente significativas debido a la mayor amplitud del rango de tamaño en los GC no metastásicos (Prueba no paramétrica U Mann-Withney). Se considera que la significación no debe ser valorada teniendo en cuenta las limitaciones del tamaño muestral.

ningún caso con ausencia de IM se detectó el GC metastásico, siendo 7 (35%) casos con GC metastásico si IM <50% y 13 (65%) si IM ≥50% (Tabla 4.17).

Tabla 4.17 Distribución de la invasión miometrial tumoral y el estado del ganglio centinela detectado.

			Categoría GC US ⁽¹⁾									
			CTA		μM		MM		Σ GC +		GC -	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 50% ⁽²⁾	86	63,7	—		5	5,8	2	2,3	7	8,1	79	91,9
≥ 50%	49	36,3	1	2	7	14,3	5	10,2	13	26,5	36	73,5
Σ	135	100	1	0,7	12	8,9	7	5,2	20	14,8	115	85,2

La proporción se ha calculado tomando como referencia los valores por filas. El valor total de cada categoría se ha calculado en proporción al total de casos. ⁽¹⁾ Hay pacientes con más de un ganglio centinela metastásico, por lo que se tomó como valor de referencia la metástasis de mayor volumen. ⁽²⁾ (—) = No se ha detectado GC metastásico en paciente sin IM tumoral por US. GC = ganglio centinela; US = ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica; IM = invasión miometrial; CTA = células tumorales aisladas; μM = micrometástasis; MM = macrometástasis; (+) = metástasis; (-) = negativo; Σ = sumatorio; n = casos por categoría.

Según la diferenciación tumoral: 9 (45%) casos con GC metastásico y tumor de bajo grado (6 [66,7%] casos con bajo volumen tumoral y 3 [33,3%] casos con MM), 6 (30%) casos con tumor de grado intermedio (2 [33,3%] casos con bajo volumen tumoral y 4 [66,7%] casos con MM), 1 (5%) caso con tumor de alto grado con CTA y 4 (20%) casos no gradable o in- / desdiferenciado (2 [50%] casos con bajo volumen tumoral y 2 [50%] casos con MM). Según la categoría de riesgo prequirúrgico ESMO: 7 (35%) casos de riesgo bajo (6 [85,7%] casos con bajo volumen tumoral y 1 [14,3%] caso con MM), 7 (35%) casos de riesgo intermedio (4 [57,2%] casos con bajo volumen tumoral y 3 [42,8%] casos con MM) y 6 (30%) casos de alto riesgo (3 [50%] casos con bajo volumen tumoral y 3 [50%] casos con MM).

La distribución anatómica de los 429 GC se recoge en la Figura 4.12: 79 (18,4%) GC en el área obturatriz izquierda, 93 (21,7%) GC en el área obturatriz derecha, 76 (17,7%) GC en el área ilíaca externa izquierda, 60 (14%) GC en el área ilíaca externa derecha, 8 (1,9%) GC en el área ilíaca interna izquierda, 4 (0,9%) GC en el área ilíaca interna derecha, 29 (6,7%) GC en el área ilíaca común izquierda, 30 (7%) GC en el área ilíaca común derecha, 5

(1,2%) GC en el área presacra, y 21 (4,9%) GC en el área paraaórtica. En 24 (5,6%) GC no se describe la localización, siendo 9 (2,1%) GC izquierdos, 7 (1,6%) GC derechos y 8 (1,8%) GC desconocidos. Agrupados, el 74,6% se localizaron en áreas de drenaje usual y el 19,8% en localización no usual.

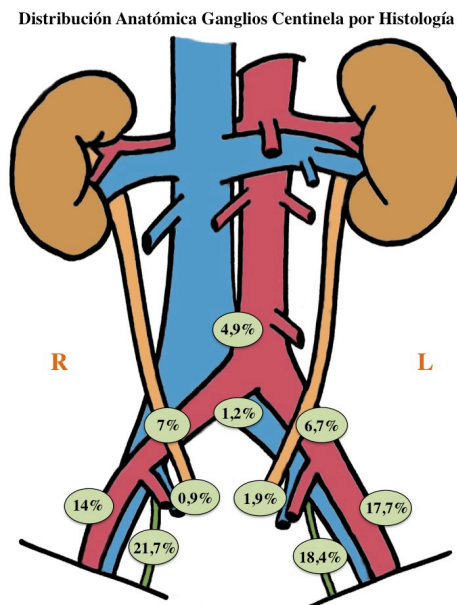


Figura 4.12 Distribución anatómica de los ganglios centinela analizados por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica.

La distribución de los 28 GC metastásicos detectados se recoge en la Figura 4.16: 7 (25%) GC en el área obturatriz izquierda, 7 (25%) GC en el área obturatriz derecha, 5 (17,8%) GC en el área ilíaca externa izquierda, 3 (10,7%) GC en el área ilíaca externa derecha, 1 (3,6%) GC en el área ilíaca interna izquierda, 1 (3,6%) GC en el área ilíaca interna derecha, 1 (3,6%) GC en el área ilíaca común izquierda, 1 (3,6%) GC en el área ilíaca común derecha, 1 (3,6%) GC en el área presacra y 1 (3,6%) GC en el área paraaórtica. En global, el 92,8% GC metastásicos se localizaron en el área pélvica y un 7,2% extrapélvicos.

La localización del GC metastásico fue usual en 24 (85,7%) ganglios y no usual en 4 (14,3%). Por paciente ver Figura 4.13. Los 2 casos con metástasis extrapélvica asociaron LP-LPA metastásica.

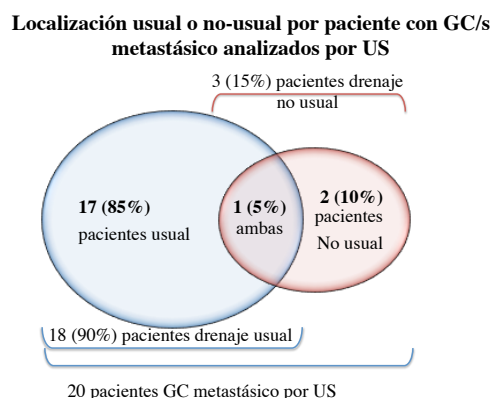


Figura 4.13 Localización anatómica usual o no usual del ganglio centinela metastásico analizado por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica, datos por paciente.

La proporción de casos con metástasis linfática detectados por US en el grupo de pacientes con realización de la linfadenectomía (n=80) fue del 70% (14/20) y tasa de FN del 7,5% (6/80). Considerando el estándar la detección bilateral del GC (n=62), de entre las pacientes con realización de la linfadenectomía (tasa de detección bilateral de GC del 77,5%), obtenemos una S del 60%, E del 87,7%, VPN del 96,1%, exactitud diagnóstica del 85,5% y tasa de FN del 3,2% (2/62); siendo el GC afecto detectado en el 83,3% de los casos con metástasis linfática (Tabla 4.18).

Tabla 4.18 Indicadores diagnósticos por paciente con realización de linfadenectomía, detección bilateral del ganglio centinela y análisis por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica,

Prueba a estudio:	Test Estándar:	Positivo	Negativo	Σ
		LP/LPA+	LP/LPA-	
Positivo	n GC-US+	3	7	10
Negativo	n GC-US-	2	50	52
	Σ	5	57	$\Sigma (N = 62)$

En el subgrupo de pacientes de alto riesgo con realización de linfadenectomía y detección bilateral del GC (n=26) se obtiene una S del 75%, E del 90,9%, VPN del 95,2%,

exactitud diagnóstica del 88,5% y tasa de FN del 3,8%; el GC detectó el 83,3% de casos con metástasis linfática (Tabla 4.19).

Tabla 4.19 Indicadores diagnósticos por paciente con realización de linfadenectomía, detección bilateral del ganglio centinela y análisis por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica, en el subgrupo de riesgo prequirúrgico alto.

Prueba a estudio:	Test Estándar:	Positivo	Negativo	Σ
		LP/LPA+	LP/LPA-	
Positivo	n GC-US+	3	2	5
Negativo	n GC-US-	1	20	21
	Σ	4	22	$\Sigma (N = 26)$

En el subgrupo de pacientes de riesgo prequirúrgico bajo e intermedio con realización de linfadenectomía y detección bilateral del GC (n=36) se obtiene una E del 85,7%, VPN del 96,7%, exactitud diagnóstica del 83,3% y tasa de FN del 2,8%, no siendo estimable la S ante no existencia de casos con linfadenectomía y GC ambos metastásicos; el GC detectó el 83,3% de casos con metástasis linfática (Tabla 4.20).

Tabla 4.20. Indicadores diagnósticos por paciente con realización de linfadenectomía, detección bilateral del ganglio centinela y análisis por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica, en el subgrupo de riesgo prequirúrgico bajo e intermedio.

Prueba a estudio:	Test Estándar:	Positivo	Negativo	Σ
		LP/LPA+	LP/LPA-	
Positivo	n GC-US+	0	5	5
Negativo	n GC-US-	1	30	31
	Σ	1	35	$\Sigma (N = 36)$

Acorde a la curva de aprendizaje, la distribución de casos FN ha sido: 3 de 44 casos operados en el periodo 2012-2013 (6,8%), 2 de 57 casos en el periodo 2014-2015 (3,5%) y 1 de 34 casos en el 2016 (2,9%).

Descripción de los casos con metástasis no detectada por US. En relación con la Figura 4.14, hubo 6 pacientes con resultado negativo en el GC y afectación metastásica en la linfadenectomía, 4 casos de alto riesgo prequirúrgico ESMO y 2 casos de riesgo intermedio, no habiendo ningún caso de bajo riesgo. En 5 (83,3%) de los casos se detectó un único

ganglio metastásico. En la categoría de alto riesgo clínico, 3 pacientes tuvieron metástasis aislada en la LPA (la LP fue negativa), con detección de GC pélvico unilateral en todos los casos, y GC paraaórtico negativo en 2 casos (un caso histología final célula clara sin IM), las 3 pacientes han recaído y fallecido. En el caso restante, con histología final de bajo grado sin IM, se detectó metástasis en la LP (la LPA fue negativa) con detección bilateral de GC negativo, libre de recaída durante el seguimiento. En la categoría de riesgo prequirúrgico ESMO intermedio: un caso con metástasis en la LPA (2 ganglios paraaórticos metastásicos con la LP negativa) y GC pélvico unilateral negativo, de la que se desconoce el evolutivo por pérdida de seguimiento, y otro caso con metástasis en la LP (la LPA fue negativa) y GC pélvico bilateral negativo, libre de recaída durante el seguimiento.

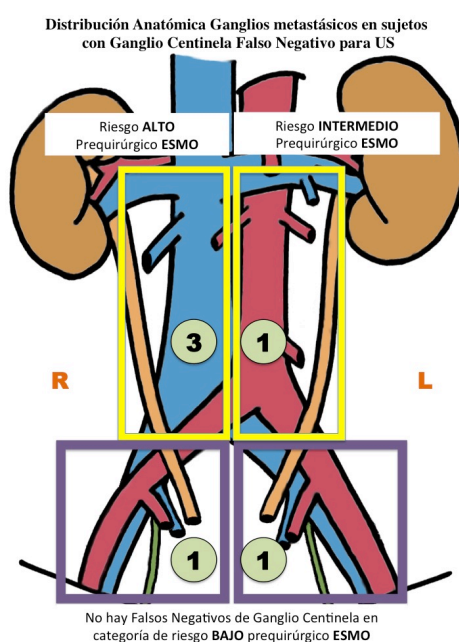


Figura 4.14 Localización metastásica de los pacientes con resultado falso negativo en ganglio centinela analizado por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica (US).

4.7.3.1. Factores asociados a la detección de ganglio centinela metastásico

La IM tumoral $\geq 50\%$ se detectó en 13 (65%) de las 20 pacientes con GC metastásico; suponiendo un incremento del riesgo de detección de GC metastásico en 3,2 veces (IC95%: 1,39-7,62; $p=0,006$). Se detectó el GC metastásico en 13 (26,5%) de 49 casos con IM $\geq 50\%$ y

en 7 (8,1%) de 86 pacientes con IM <50%, no habiendo ningún caso con GC metastásico detectado por el análisis con US en ausencia de IM (Tabla 4.17). La presencia de ILV ha supuesto un incremento del riesgo de detección de GC metastásico en 7,25 veces (IC95%: 2,59 – 20,45; $p < 0,001$) (Tabla 4.21). No se demostró asociación entre la categoría de riesgo ESMO prequirúrgico ($p = 0,176$) (Tabla 4.22), el tipo histológico ($p = 0,84$), el tamaño tumoral ($p = 0,43$) o el grado tumoral ($p = 0,89$) y la detección de GC metastásico.

Tabla 4.21 Distribución según presencia de invasión linfovascular tumoral y el estado del ganglio centinela.

GC	n	%	ILV +		ILV -	
			n	%	n	%
GC+	20	14,8	16	80	4	20
GC-	115	85,2	32	27,8	83	72,3
Σ	135	100	48	35,6	87	64,4

La proporción se ha calculado tomando como referencia los valores por filas. El valor total de cada categoría se ha calculado en proporción al total de casos. GC = ganglio centinela; ILV = invasión linfovascular tumoral; (+) = metástasis; Σ = sumatorio; n = casos por categoría.

Tabla 4.22 Distribución según la categoría de riesgo prequirúrgico ESMO y la detección de ganglio centinela metastásico.

Riesgo ESMO prequirúrgico		Categoría GC US (por paciente) ⁽¹⁾							
		Negativo		CTA		μM		MM	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	Σn = 55	48	87,3	—	—	6	10,9	1	1,8
Medio	Σn = 45	38	84,4	1	2,2	3	6,7	3	6,7
Alto	Σn = 35	29	82,8	—	—	3	8,6	3	8,6
	Σ N = 135	115	85,2	1	0,7	12	8,9	7	5,2

La proporción se ha calculado tomando como referencia los valores por filas. El valor total de cada categoría se ha calculado en proporción al total de casos. ⁽¹⁾ Dado que ha habido pacientes con más de un GC metastásico se tomó como valor de referencia la metástasis de mayor volumen. ESMO = European Society of Medical Oncology; GC = ganglio centinela; US = ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica; CTA = células tumorales aisladas; μM = micrometástasis; MM = macrometástasis; (+) = metástasis; (—) = ningún caso; Σ = sumatorio; n = casos por categoría.

Según trazador y detección de GC metastásico, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el colorante y el ^{99m}Tc -nanocoloide ($p=1$)⁺⁺⁺⁺⁺, ni entre el colorante AM o ICG ($p=0,174$) (Tabla 4.23).

Tabla 4.23 Distribución según captación del trazador y detección de ganglio centinela metastásico.

Captación trazador detectada	GC + totales		GC + ^{99m}Tc + AM		GC + ^{99m}Tc + ICG	
	n=28	%	n=11	%	n=17	%
^{99m}Tc	22	78,6	7	63,6	15	88,2
Colorante	25	89,3	10	90,9	15	88,2
^{99m}Tc + Colorante	19	67,8	6	54,5	13	76,5

Las proporciones se han estimado por columnas, considerando el valor global de cada columna. El total de GC con captación de ^{99m}Tc -nanocoloide fue del 78,6%, aplicando la técnica combinada con el colorante AM fue del 63,6%, y combinado con el colorante ICG del 88,2%, sin obtener diferencias respecto al colorante ($p=1$). Por colorante, la captación global fue del 89,3% de los GC, del 90% con el colorante AM y del 88,2% con el colorante ICG, sin diferencias ($p=,174$). ^{99m}Tc = ^{99m}Tc - nanocoloide; AM = azul de metileno; ICG = verde de indocianina; n = ganglios centinela por categoría; Σ = sumatorio.

4.7.3.2. Relación entre la linfadenectomía y el ganglio centinela

Considerando únicamente la realización de la linfadenectomía (teniendo en cuenta que en casos sin indicación de la linfadenectomía, su valor se contabiliza como negativo), en 12 (8,9%) pacientes del total ($n=135$) se detectó metástasis linfática, mientras que realizando únicamente la BSGC se detectó GC metastásico en 20 (14,8%) pacientes. Incluyendo ambos procedimientos, se detectó metástasis linfática en 26 (19,3%) pacientes. La proporción de pacientes con metástasis linfática ($n=26$) detectados por la linfadenectomía fue de 12 (46,1%), siendo 20 (76,9%) pacientes con la BSGC. Por tanto, la BSGC detectó respecto a la linfadenectomía 1,7 veces más pacientes con ganglio metastásico. La BSGC seguido de la linfadenectomía detectó 2,1 veces más pacientes respecto a solo realizar la linfadenectomía.

Por procedimiento, la linfadenectomía ($n=80$) detectó 12 (15%) pacientes con metástasis linfática y la BSGC 20 (14,8%) pacientes con GC metastásico, sin diferencias. En

⁺⁺⁺⁺⁺ Limitado por el bajo número de GC en cada grupo a comparar, 22 GC con captación de ^{99m}Tc y 25 GC para el colorante. Se excluyen 19 casos en que ambos trazadores se detectaron en el GC, apenas quedan ganglios para valorar diferencias (Tabla B.18).

el grupo de pacientes sin realización de la linfadenectomía (n=55), la BSGC detectó 6 (10,9%) pacientes adicionales con metástasis linfática.

Respecto a la totalidad de pacientes con ganglio metastásico (n=26), en 19 (73,1%) pacientes la localización de la metástasis fue pélvica. En 4 (50%) de las 8 pacientes con metástasis paraaórtica se asoció la detección de metástasis pélvica; siendo en los 4 (3%) casos restantes metástasis paraaórtica aislada respecto al global de casos (n=135). Tres de los 4 casos con metástasis paraaórtica aislada fueron alto riesgo prequirúrgico. siendo una proporción del 8,6% (3/35) del grupo (n=35).

En el grupo de pacientes con linfadenectomía metastásica fue 4,2 veces más probable detectar un GC metastásico que en el grupo de casos con linfadenectomía negativa (RR=4,25; IC95%: 1,79 – 10,06; p<0,001) (Tabla 4.24).

Tabla 4.24 Distribución de pacientes según categoría de la metástasis en el ganglio centinela y estado de la linfadenectomía.

	Casos con GC -			Casos con GC metastásico (peor valor ⁽¹⁾)							
				CTA		μ M		MM		Σ_{GC+}	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Linfadenectomía +	12	6	50	—		2	16,7	4	33,3	6	50 ⁽²⁾
Linfadenectomía -	68	60	88,2	1	1,5	4	5,9	3	4,4	8	11,8
Σ_L	80	66	82,5	1	1,2	6	7,5	7	8,7	14	17,5
No Linfadenect.	55	49	89,1	—		5	9,1	1	1,8	6	10,9

⁽¹⁾Dado que ha habido pacientes con más de un GC metastásico se tomó como valor de referencia la metástasis de mayor volumen. ⁽²⁾ La proporción se ha calculado tomando como referencia los valores por filas. El valor total de cada categoría se ha calculado en proporción al total de casos. Σ_{GC+} = sumatorio de casos o totalidad de casos con ganglio centinela metastásico; Σ_L = sumatorio de casos o totalidad de casos con linfadenectomía; N = casos totales; n = casos por categoría; Linfadenect. = linfadenectomía; GC = ganglio centinela; (+) = metástasis; (-) = negativo; (—) = ningún caso; CTA = células tumorales aisladas; μ M = micrometástasis; MM = macrometástasis.

En 6 (10,9%) pacientes de 55 sin realización de linfadenectomía (5 casos con tumor de bajo riesgo y 1 caso de riesgo intermedio, en este último caso no indicado por añosidad y pluripatología asociada), se detectó GC metastásico, siendo 5 (83,3%) casos μ M y 1 caso MM. No hubo incremento en el riesgo de detección de GC metastásico en el grupo de

pacientes con linfadenectomía no realizada frente al grupo de pacientes con linfadenectomía negativa (RR=1,6; IC95%: 0,65 – 3,91; p=ns).

La detección de GC metastásico (incluyendo MM y bajo volumen tumoral) supuso un incremento en 4,25 veces el riesgo de metástasis en la linfadenectomía (IC95%: 1,79 – 10; p=0,001). Se detectó MM en el GC en 4 (33,3%) pacientes de 12 con linfadenectomía metastásica, y 3 (4,4%) casos de 68 con linfadenectomía negativa. La detección de MM en el GC supuso un incremento de 5,2 veces la presencia de metástasis en la linfadenectomía (IC95%: 2,08 – 13,03; p<0,001). Se detectó bajo volumen tumoral en el GC en 2 (16,7%) pacientes con linfadenectomía metastásica (n=12), y 5 (7,3%) casos en el grupo de linfadenectomía negativa (n=68). No se demostró un incremento de riesgo entre el bajo volumen tumoral y la linfadenectomía metastásica (RR=2,08; IC95%: 0,56 – 7,69; p=0,26).

El número de ganglios metastásicos detectados por paciente ha sido de $2,2 \pm 2,6$. Por procedimiento, en la linfadenectomía se han detectado $2,5 \pm 2,8$ ganglios metastásicos por paciente, y en la BSGC $1,4 \pm 0,6$, sin suponer diferencias (p=0,019).

Ante la detección de MM en el GC en pacientes con linfadenectomía realizada (n=6), en 4 (66,7%) pacientes se detectaron ganglios metastásicos no centinela. En el grupo de pacientes con bajo volumen tumoral en el GC y linfadenectomía realizada (n=8), en 2 (25%) pacientes se detectaron ganglios metastásicos no centinela. Ello ha supuesto que 6 (30%) pacientes de los 20 con GC metastásico tuvieron enfermedad residual en ganglios no centinela.

En el grupo de pacientes con indicación de linfadenectomía (n=80), entre ambos procedimientos, la BSGC y la linfadenectomía, se consigue un incremento global del 17,5% en la detección de metástasis linfática. El incremento es del 20% si se agrupa la realización

de la BSGC y la LP. Respecto a la LPA, la realización de la BSGC no ha supuesto un beneficio en la detección de metástasis paraaórtica (Tabla 4.25).

Tabla 4.25 Tasa de detección de metástasis linfática por linfadenectomía y ganglio centinela.

	Linfadenectomía + (1)			Linfadenectomía + & casos con GC+ (2)		Diferencia de Riesgos
	N	n	%	n	%	
Linfadenectomía (global)	80	12	15	26 ⁽³⁾	32,5	17,5
LP	80	6	7,5	22 ⁽⁴⁾	27,5	20
LP-LPA	74	2	2,7	4 ⁽⁵⁾	5,4	2,7
LPA	74	8	10,8	8	10,8	0

⁽¹⁾ Se recoge el número de casos con detección de metástasis en la LP, sin tener en cuenta el GC. ⁽²⁾ Se recoge el número de casos con detección de metástasis en la LP, añadiendo el número de casos detectados por la técnica del GC con la linfadenectomía negativa. ⁽³⁾ Realizando la BSGC se añaden 14 casos con la linfadenectomía negativa y el GC metastásico. ⁽⁴⁾ Se añaden 16 de 19 casos con GC pélvico metastásico (se excluye un caso con la LPA metastásica y 2 casos con la LP metastásica). ⁽⁵⁾ Se añaden 2 de 4 casos con GC metastásico pélvico y paraaórtico (se excluyen 2 por ya detectada afectación pélvica y paraaórtica metastásica en la linfadenectomía). LP = linfadenectomía pélvica; LPA = linfadenectomía paraaórtica; LP-LPA = linfadenectomía pélvica y paraaórtica; (+) = metástasis; GC = ganglio centinela.

Probabilidad de ganglio metastásico único. La probabilidad de que los GC detectados (el estándar es la bilateralidad por lo que puede ser 1 o más de 1 GC metastásico/paciente) hayan sido el/los único/s metastásico/s en pacientes con linfadenectomía es del 40% (8/20). Si de nuestra muestra tenemos en cuenta las 5 linfadenectomías metastásicas con un único ganglio afecto no detectadas por la BSGC, obtenemos una tasa global de ganglio metastásico único del 65% (13/20).

Considerando los 6 casos con GC metastásico en que sólo se realizó la BSGC, la tasa de ganglio metastásico único es del 73,1% (19 de 26 pacientes con detección de metástasis linfática). Aislado sólo los pacientes con GC metastásico, en 14 (70%) pacientes de 20 el GC fue el único metastásico (se incluye la linfadenectomía negativa o no realizada). En estos 14 pacientes el tipo de metástasis detectada en el GC fue en 10 (71,4%) casos con μ M, 1 (7,1%) caso con CTA (en 11 [78,5%] pacientes con bajo volumen tumoral) y 3 (21,4%) casos con MM.

4.7.4. Ultraestadificación molecular por método OSNA

Se realizó el análisis combinado con el método OSNA y la US en 181 GC correspondientes a 62 pacientes. Se detectó metástasis en 32 (17,7%) GC, correspondientes a 22 (35,5%) pacientes. En 24 (38,7%) de los 62 pacientes se detectó metástasis linfática, siendo 22 (91,7%) pacientes detectados por el método OSNA. El tipo de metástasis detectada en el GC fue de 17 (53,1%) GC con μ M, 8 (25%) GC con CTA (lo que representa 25 [78,1%] de GC metastásicos con bajo volumen tumoral) y 7 (21,9%) GC con MM.

La distribución por pacientes según la mayor metástasis detectada en el GC (n=22) fue de 6 (27,3%) casos con MM, 11 (50%) casos con μ M y 5 (22,7%) casos con CTA. Según la IM tumoral se detectó el GC metastásico por OSNA (en caso de más de un GC metastásico se consideró la metástasis de mayor volumen) en: 3 (13,6%) casos sin IM (2 [66,7%] casos con bajo volumen tumoral y 1 [33,3%] caso con MM), 9 (40,9%) casos con IM < 50% (8 [88,8%] casos con bajo volumen tumoral y 1 [22,2%] caso con MM) y 10 (45,4%) casos con IM \geq 50% (6 [60%] casos con bajo volumen tumoral y 4 [40%] casos con MM). Según grado de diferenciación tumoral el método OSNA detectó: 8 (36,4%) pacientes con GC metastásico y tumor de bajo grado (7 [87,5%] casos con bajo volumen tumoral y 1 [12,5%] caso con MM), 8 (36,4%) pacientes con tumor de grado intermedio (6 [75%] bajo volumen tumoral y 2 [25%] MM), 2 (9,1%) pacientes con tumor de alto grado (1 [50%] caso con bajo volumen tumoral y 1 [50%] caso con MM) y 4 (18,2%) pacientes con tumor indiferenciado o no gradable (2 [50%] casos con bajo volumen tumoral y 2 [50%] casos con MM). Por categoría de riesgo ESMO prequirúrgico: 6 (27,3%) pacientes fueron de riesgo bajo (5 [83,3%] casos con bajo volumen tumoral y 1 [16,7%] caso con MM), 9 (40,9%) casos de riesgo intermedio (7 [77,8%] casos con bajo volumen tumoral y 2 [22,2%] casos con MM) y 7 (31,8%) casos de alto riesgo (4 [57,1%] casos con bajo volumen tumoral y 3 [42,9%] casos con MM).

La tabla 4.26 recoge las características de los ganglios centinela analizados por método OSNA.

Tabla 4.26 Características de los ganglios centinela analizados por ultraestadificación molecular (método OSNA).

	Copias mRNA-CK19	Peso (mg)/GC	Tamaño (mm)/GC
	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$	$\mu \pm \sigma$
GC (todos) (N = 181)		471,4 \pm 432,2	15,5 \pm 6,7
GC + (n = 32)	8.147,8 \pm 27.579,9	535 \pm 582,4	16,3 \pm 6,8
GC-CTA (n _{CTA} = 8)	148,7 \pm 46,4	513,7 \pm 375,5	16,2 \pm 6,1
GC- μ M (n _{μM} = 17)	984,7 \pm 1.226,2	592,9 \pm 749,5	16,41 \pm 7,64
GC-MM (n _{MM} = 7)	34.685,71 \pm 53.606,8	418,5 \pm 253,1	16,14 \pm 6,6

GC = ganglio centinela; (+) = metastásico; CTA = células tumorales aisladas; μ M = micrometástasis; MM = macrometástasis; N = total de ganglios centinelas analizados por OSNA; n = ganglios centinela por grupo.

No se objetivaron diferencias estadísticas entre el peso y el tamaño del GC negativo y GC metastásico (p=0,634 y p=0,348, respectivamente).

La distribución anatómica de los 32 GC metastásicos detectados por el método OSNA se refleja en la Figura 4.16, siendo 6 (18,7%) GC localizados en el área obturatriz izquierda, 6 (18,7%) GC en el área obturatriz derecha, 8 (25%) GC en el área ilíaca externa izquierda, 4 (12,5%) GC en el área ilíaca externa derecha, 4 (12,5%) GC en el área ilíaca común derecha, 1 (3,1%) GC en el área presacra, 2 (6,2%) GC en el área paraórtica y 1 (3,1%) GC no consta área ni lateralidad. El 90,7% de GC metastásicos se localizaron en el área pélvica y el 9,3% extrapélvicos.

La localización ha sido usual en 25 (78,1%) y no usual en 7 (21,9%) de los ganglios metastásicos. Por paciente ver Figura 4.15.

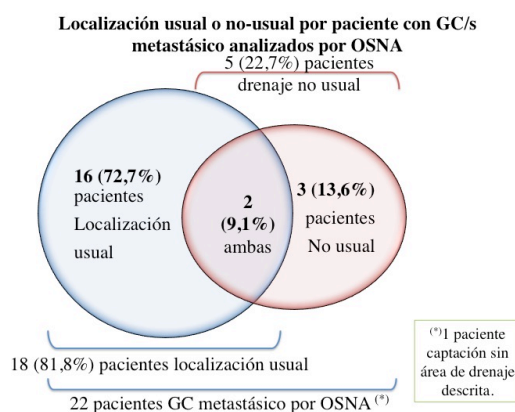


Figura 4.15 Localización anatómica usual o no usual del ganglio centinela metastásico analizado por ultraestadificación molecular con método OSNA.

La capacidad diagnóstica del análisis del GC por ultraestadificación molecular con método OSNA, comparado con el estándar de la US y valorado por GC analizado, obtuvo una S del 61,5%, E del 85,7%, VPN del 96,6%, exactitud del 72,9% y tasa de FN del 2,7%. Seleccionando del total de casos con análisis histológico combinado con método OSNA (n=62) aquellas pacientes con detección bilateral del GC y realización de la linfadenectomía (n=26), se obtiene una S del 75%, E del 90,9%, VPN del 95,2%, exactitud diagnóstica del 88,4% y tasa de FN del 3,8%; el método OSNA detecta el 83,3% de pacientes con metástasis linfática (Tabla 4.27).

Tabla 4.27 Indicadores diagnósticos del ganglio centinela analizado con ultraestadificación molecular (método OSNA), por paciente.

Prueba a estudio:	Test Estándar:	Positivo	Negativo	Σ
		LP/LPA+	LP/LPA-	
Positivo	n GC-OSNA+	3	2	5
Negativo	n GC-OSNA-	1	20	21
	Σ	4	22	Σ (N = 26)

OSNA = One Step Nucleic Acid Amplification; US = ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica; GC = ganglio centinela; (+) = metastásico; (-) = negativo; N = total de ganglios centinelas analizados por OSNA; Σ = sumatorio.

Descripción de los casos con metástasis no detectada por OSNA. Dos casos de bajo riesgo en estadio clínico IA, con un total de 2 GC (1 GC positivo de 4 y 1 GC positivo de 3

totales detectados en cada paciente), no fueron identificados por OSNA. Ambos GC se localizaron en el área pélvica usual. En uno de los casos no se realizó la linfadenectomía dada la no indicación clínica, detectándose un GC con μ M por US. En el otro caso fue preciso la reintervención para completar la linfadenectomía sistemática ante afectación parametrial en el estudio definitivo, detectándose asimismo un único GC con μ M por US. Ambos casos reciben adyuvancia posoperatoria (RTE-BTV el primer caso y RTE-BTV-QT el segundo caso), sin recaída a fin de estudio.

4.7.5. Comparativa entre ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica vs. ultraestadificación molecular

Según la proporción de pacientes con metástasis linfática, el método OSNA detectó 2,4 veces más pacientes con GC metastásico que el análisis por US (Tabla 4.28).

Estimando el acuerdo entre el resultado del análisis histológico por US y el método OSNA, la correlación fue pobre ($k=0,18 \pm 0,71$; $p<0,001$). El método OSNA incrementó la identificación de GC metastásico en 15 casos no detectados por US. En 12 (80%) pacientes de los 15 nuevos casos se detectó bajo volumen tumoral en el GC (3 [25%] casos el GC con CTA y 9 [75%] casos GC con μ M) y en 3 (20%) pacientes se detectó MM en el GC.

De los 32 GC metastásicos por OSNA, 24 (75%) no han sido detectados por US (valorados como GC-FP respecto al método OSNA comparado con el estándar de US). De estos 24 GC, en 21 (87,5%) GC se detectó bajo volumen tumoral por método OSNA (6 [25%] GC con CTA y 15 [62,5%] GC con μ M) y 3 (12,5%) GC con MM.

Tabla 4.28 Comparativa ultraestadificación histológica-inmunohistoquímica y método OSNA.

Variable		US					OSNA				
		n	%	Categoría	n	%	n	%	Categoría	n	%
		28/429	6,5	Σ GC = 429 ⁽¹⁾			32/181	17,7	Σ GC = 181 ⁽³⁾		
nº GC+	GC-CTA	3	10,7	BVT	20	71,4	8	25	BVT	25	78,1
	GC- μ M	17	60,7				17	53,1			
	GC-MM	8	28,6	MM	8	28,6	7	21,9	MM	7	21,9
		20/135	14,8	Σ N = 135 ⁽²⁾			22/62	35,5	Σ N = 62 ⁽⁴⁾		
Pacientes con GC+ ⁽⁵⁾	n CTA	1	5	BVT	13	65	5	22,7	BVT	16	72,7
	n μ M	12	60				11	50			
	n MM	7	35	MM	7	35	6	27,3	MM	6	27,3
Localización GC+	Usual	24	85,7				25	78,1			
	No usual	4	14,3				7	21,9			
Localización pacientes con GC+	Usual	17	85				16	76,2			
	No usual	2	10				3	14,3			
	Ambos	1	5				2 ⁽⁶⁾	9,5			
IM (por paciente con GC+)	No	–	–				3	13,6	BVT	2	66,7
									MM	1	33,3
	<50%	7	35	BVT	5	71,4	9	40,9	BVT	8	88,8
				MM	2	28,6			MM	1	22,2
	\geq 50%	13	65	BVT	8	61,5	10	45,4	BVT	6	60
				MM	5	38,5			MM	4	40
Grado histológico (por paciente con GC+)	G1	9	45	BVT	6	66,7	8	36,4	BVT	7	87,5
				MM	3	33,3			MM	1	12,5
	G2	6	30	BVT	2	33,3	8	36,4	BVT	6	75
				MM	4	66,7			MM	2	25
	G3	1	5	BVT	1	100	2	9,1	BVT	1	50
				MM	–	–			MM	1	50
	Gx	4	20	BVT	2	50	4	18,2	BVT	2	50
				MM	2	50			MM	2	50
Riesgo ESMO prequirúrgico (por paciente con GC+)	Bajo	7	35	BVT	6	85,7	6	27,3	BVT	5	83,3
				MM	1	14,3			MM	1	16,7
	Intermedio	7	35	BVT	4	57,2	9	40,9	BVT	7	77,8
				MM	3	42,8			MM	2	22,2
	Alto	6	30	BVT	3	50	7	31,8	BVT	4	57,1
				MM	3	50			MM	3	42,9

⁽¹⁾ Un total de 429 GC analizados por US en ⁽²⁾ un total de 135 pacientes, y ⁽³⁾ 181 GC totales analizados por ultraestadificación molecular con método OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) en ⁽⁴⁾ un total de 62 pacientes. ⁽⁵⁾ Dado que hay pacientes con más de un GC metastásico, se ha tomado el valor de referencia la metástasis de mayor volumen. ⁽⁶⁾ Un paciente con localización desconocida, el caso no se ha tenido en cuenta para la proporción. US = ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica; IM = invasión miometrial; ESMO = European Society of Medical Oncology; Gx = indiferenciado o no gradable; BVT = bajo volumen tumoral (incluye células tumorales aisladas y micrometástasis); MM = macrometástasis; CTA = células tumorales aisladas; μ M = micrometástasis; MM = macrometástasis; (–) = ningún caso; Σ = sumatorio; n = casos por categoría.

En relación a la detección de metástasis, OSNA incrementó la proporción de GC metastásico respecto a la US (6,5% US vs. 17,7% OSNA) a expensas de una mayor detección

de bajo volumen tumoral (71,4% US vs. 78,1% OSNA), mayormente CTA (10,7% US vs. 25% OSNA). Comparando por paciente, la tendencia es la misma, aumento de la detección analizando por OSNA (14,8% US vs. 35,5% OSNA) a expensas del bajo volumen tumoral (65% US vs. 72,7% OSNA). Por localización del GC metastásico, se objetivó un leve incremento en la detección de metástasis en ganglios de drenaje no usual.

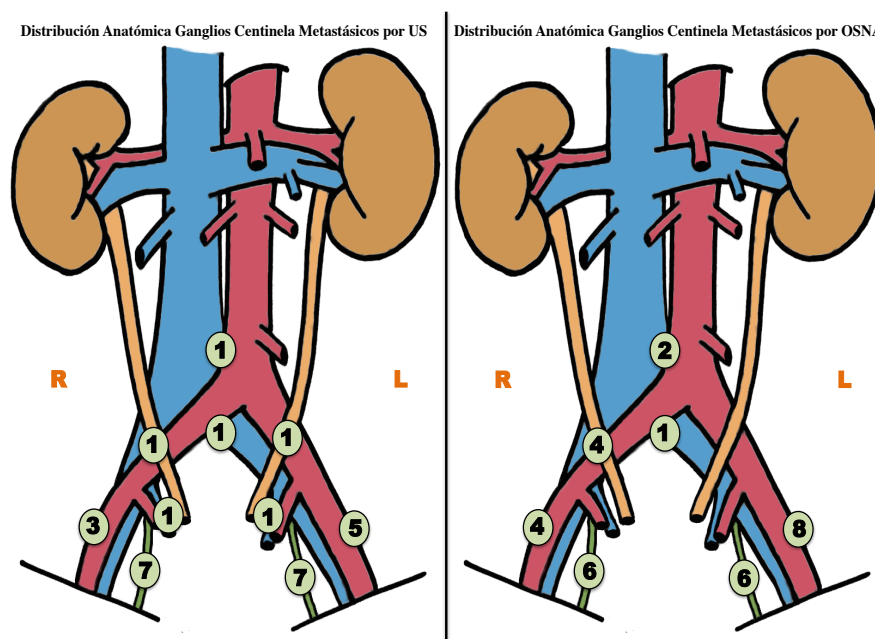


Figura 4.16 Localización anatómica de los ganglios centinela metastásicos detectados por ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica (ilustración izquierda) o método OSNA (ilustración derecha).

La ultraestadificación por método OSNA ha incrementado la detección de metástasis en IM <50%, con 3 casos sin IM que habían sido negativos para US. Por grado histológico y categoría de riesgo ESMO prequirúrgico, la distribución fue comparable (Tabla 4.28 y Figura 4.16).

La Tabla 4.29 recoge la capacidad diagnóstica de la técnica de BSGC según análisis por US o método OSNA en pacientes con detección bilateral del GC y realización de la linfadenectomía.

Tabla 4.29 Comparativa capacidad diagnóstica de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela según análisis por ultraestadificación histológica-inmunohistoquímica o método OSNA.

	US (%)			OSNA (%)
	Global	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo alto	
S	60	-	75	75
E	87,7	85,7	90,9	90,9
VPN	96,1	96,7	95,2	95,2
FN	3,2	2,8	3,8	3,8
Exactitud diagnóstica	85,5	83,3	88,5	88,4
Tasa de detección de GC metastásico	83,3	83,3	83,3	83,3

US = ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica; OSNA = One Step Nucleic Acid Amplification; S = sensibilidad; E = especificidad; VPN = valor predictivo negativo; GC = ganglio centinela.

4.8. Estadío y riesgo posquirúrgico

De las 135 pacientes en estadio clínico FIGO inicial, posquirúrgicamente 106 (78,5%) pacientes fueron estadios iniciales y 29 (21,5%) pacientes estadios avanzados. De las pacientes con estadio final avanzado, 25 (86,2%) se deben a detección de metástasis linfática, de las que 20 (80%) han sido detectadas por la inclusión de la BSGC. La Tabla 4.30 muestra la variación entre el estadio clínico y el posquirúrgico. Once (14,5%) pacientes de 76 en estadio inicial IA y 16 (30,2%) pacientes de 53 inicialmente IB presentaron un estadio FIGO posquirúrgico avanzado.

Tabla 4.30 Distribución de casos según estadio FIGO clínico y posquirúrgico.

FIGO clínico			FIGO posquirúrgico (N=135)															
			IA		IB		II		IIIA		IIIB		IIIC1		IIIC2		IVB	
Estadio	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
[1] IA	76	56,3 ⁽¹⁾	57	75 ⁽²⁾	8	10,5			1	1,3			8	10,5	1	1,3	1 ⁽³⁾	1,3
[2] IB	53	39,2	17	32,1	18	34	2	3,8	1	1,9	1	1,9	9	17	5	9,4		
[3] II	4	3	1	25			2	50							1	25		
[4] IIIA	2	1,5			1	50							1	50				
Σ	135	100	75	55,5	27	20	4	3	2	1,5	1	0,7	18	13,3	7	5,2	1	0,7

No se ha podido estimar la concordancia o exactitud entre ambas clasificaciones dado que no hay el mismo número de categorías en ambas. ⁽¹⁾ El cálculo de la proporción de casos por estadio clínico FIGO posquirúrgico se ha estimado de la totalidad de casos. ⁽²⁾ El cálculo de las proporciones está estimada por filas, tomando la referencia del estadio clínico FIGO. ⁽³⁾ Paciente en estadio clínico IA categoría de riesgo prequirúrgico ESMO alto con detección de afectación metastásica paraaórtica en la linfadenectomía y ganglio centinela negativo (caso FN para la técnica de US); el estadio final fue IVB por diseminación peritoneal. FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; (—) = ningún caso; Σ = sumatorio; N = casos totales; n = casos por categoría.

Tras la cirugía, 39 (28,9%) pacientes aumentaron de estadio frente a 19 (14,1%) que disminuyeron de estadio respecto a la valoración clínica inicial. De las 39 pacientes que aumentaron de estadio, 25 (64,1%) se debieron a detección de ganglio/s metastásico/s^{§§§§§§} y 20 (51,3%) a detección del GC metastásico.

La Tabla 4.31 muestra la relación entre la categoría de riesgo ESMO prequirúrgico y el estadio FIGO posquirúrgico. Un 12,7% de casos de bajo riesgo prequirúrgico tuvieron metástasis linfática, el 20% en riesgo intermedio y el 25,7% en alto riesgo..

Tabla 4.31 Distribución de casos según riesgo ESMO prequirúrgico y estadio FIGO.

Riesgo ESMO prequirúrgico	FIGO posquirúrgico (N=135)																	
	IA		IB		II		IIIA		IIIB		IIIC1		IIIC2		IVB		Σ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
[1] Bajo	43	78,1 ⁽²⁾	5	9,1	—	—	—	—	—	—	7	12,7	—	—	—	—	55	40,7 ⁽¹⁾
[2] Medio	15	33,3	17	37,8	2	4,4	1	2,2	1	2,2	7	15,6	2	4,4	—	—	45	33,3
[3] Alto	17	48,6	5	14,3	2	5,7	1	2,9	—	—	4	11,4	5	14,3	1	2,9	35	26
Σ	75	55,5	27	20	4	3	2	1,5	1	0,7	18	13,3	7	5,2	1	0,7	135	100

No se ha podido estimar la concordancia o exactitud entre ambas clasificaciones dado que no hay el mismo número de categorías en ambas. ⁽¹⁾ La proporción de casos por categoría de riesgo ESMO prequirúrgico se ha calculado sobre la totalidad de los mismos. ⁽²⁾ El cálculo de las proporciones está establecida por filas teniendo como referencia el riesgo prequirúrgico ESMO. ESMO = European Society for Medical Oncology; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; (—) = ningún caso; Σ = sumatorio; N = casos totales; n = casos por categoría.

En la detección de GC metastásico, la BSGC ha supuesto un estadio avanzado en 7 pacientes de 55 (12,7%) con bajo riesgo prequirúrgico, 7 pacientes de 45 (15,5%) con riesgo intermedio (en 2 casos metástasis linfática no detectada por el GC: un caso por metástasis pélvica y otro paraaórtica) y 6 pacientes de 35 (17,1%) con alto riesgo (en 4 casos metástasis linfática no detectada por el GC: 3 con metástasis paraaórtica y 1 caso pélvica).

^{§§§§§§} Se excluye un caso (ID30) con metástasis paraaórtica en ganglio no centinela y diseminación peritoneal (estadio posquirúrgico IVB). En la Tabla 4.29 corresponde al caso estadio IA inicial, en la Tabla 4.30 corresponde al caso con alto riesgo prequirúrgico.

4.9. Terapia adyuvante

Se indicó tratamiento adyuvante a 88 (65,2%) de las 135 pacientes, de las que finalmente reciben adyuvancia 84 (62,2%) (Tabla 4.32).

Tabla 4.32 *Terapia adyuvante, resumen de indicaciones y secuencia de tratamiento recibido.*

Adyuvancia	Indicado		Cambio	Recibido	
	n	%	n	n	%
No	47	34,8	—	51	37,8
BTV	35	39,7	4	35 ⁽¹⁾	41,7
RTE-BTV	16	18,2	5	11	13,1
BTV-QT	8	9,1	2	6	7,1
QT-RTE-BTV	19	21,6	4	15	17,8
RTE-BTV-QT	10	11,4	1	9	10,7
Otra secuencia	—	—	—	8 ⁽²⁾	9,5
Σ Adyuvancia	88	65,2	4	84	62,2

En 16 (18,2%) de las 88 pacientes se modificó la indicación de adyuvancia establecida por el Comité Multidisciplinar de tumores ginecológicos; siendo el principal motivo la decisión de la paciente (en 9 casos), seguido de 3 casos por progresión de la enfermedad, 2 casos por enfermedad metastásica por cáncer de mama y 2 casos por mal estado general. ⁽¹⁾ El valor de la columna se calculó restando las pacientes que finalmente no accedieron a recibir el tratamiento indicado y se añadieron las que, por cambios en la indicación final, sí la recibieron. ⁽²⁾ Otras opciones de adyuvancia han sido: RTE-hormonoterapia, hormonoterapia o RTE solo, BTV-QT o solo QT. n = número de casos por tratamiento-secuencia; Σ = sumatorio; (—) = ningún caso; BTV = braquiterapia vaginal; RTE = radioterapia externa; QT = quimioterapia.

Analizando el grupo de las 26 pacientes con ganglios metastásicos, la RT fue el tratamiento adyuvante más indicado ante μ M en el GC. El caso con CTA en el GC, la adyuvancia ha estado condicionada por al tipo histológico (carcinosarcoma) (Tabla 4.33).

Tabla 4.33 *Terapia adyuvante, resumen de indicaciones y secuencia de tratamiento recibido en pacientes con ganglios metastásicos.*

	Secuencia adyuvancia recibida	n ($\Sigma n=26$)	Adyuvancia agrupada	n	%
GC + CTA (n =1)	QT-RTE-BTV ⁽¹⁾	1	No valorable		
GC + μ M (n = 12)	BTV	2	BTV	12	100
	RTE-BTV	3			
	BTV-QT	1	RTE	10	83,3
	RTE-BTV-QT	3			
	QT-RTE-BTV	3	QT	6	50
GC + MM (n = 7)	RTE-HT	1	RTE	5	71,4
	QT-RTE-BTV	4	QT-RTE-BTV	4	57,1
	QT	1	QT	5	71,4
	Hormonoterapia	1			
GC negativo con linfadenectomía +	RTE-BTV	2	RTE-BTV	3	50
	RTE-BTV-QT	1			
	QT	2	QT	3	50
	No	1			

En pacientes con más de un GC metastásico se consideró la metástasis de mayor volumen. ⁽¹⁾

Paciente con histología final carcinosarcoma de endometrio. GC = ganglio centinela; (+) = metástasis; CTA = células tumorales aisladas; μ M = micrometástasis; MM = macrometástasis; QT = quimioterapia; RTE = radioterapia externa; BTV = braquiterapia vaginal; Σ = sumatorio; n = casos.

4.10. Seguimiento

4.10.1. Análisis de la supervivencia

Durante el periodo de seguimiento [Me=25,5; RI=28,3 meses] 21 (15,5%) pacientes han recaído, y 9 (6,7%) han fallecido. La curva de supervivencia estima una SLE a 3 años del 80,2% con SG del 89,3% (Figura 4.17).

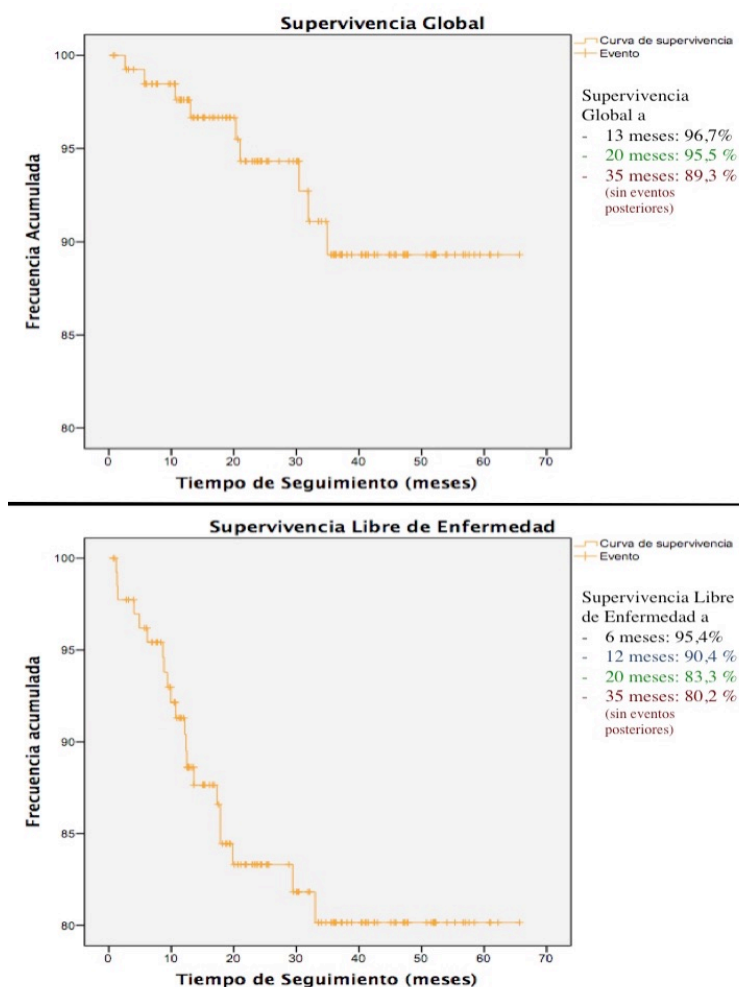


Figura 4.17 Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Se han producido 29 eventos de recaída en 21 pacientes, dado que 4 pacientes han tenido más de una recaída. La Me del tiempo a primera recaída fue de 10,5 (RI 12) meses. La tabla 4.34 recoge la localización de la recaída y tratamiento recibido.

Tabla 4.34 Localización y tratamiento de la recaída.

Recaída	n	%	Tratamiento	n	%
Local	10	34,5	Paliativo	4	13,8
Loco-regional	8	27,6	Cirugía	7	24,1
Peritoneal	10	34,5	RT	7	24,1
Retroperitoneal	4	13,8	QT	15	51,7
A distancia	12	41,4	Hormonoterapia	14	48,3

Se ha considerado el total de eventos (n=29) en el cálculo. La proporción (según la localización de la recaída y el tratamiento recibido) se ha estimado del total de eventos. n = casos; QT= quimioterapia; RT= radioterapia.

Ha sido 3,8 veces más frecuente la recaída en pacientes con linfadenectomía metastásica que ante linfadenectomía negativa (38,4% vs. 10,1%) (Figura 4.18). En el caso de haberse detectado el GC metastásico asociado a la linfadenectomía metastásica (n=6), 3 (50%) pacientes han recaído y 2 (33,3%) han fallecido por progresión de la enfermedad. Ante detección de metástasis paraaórtica (n=8), 5 (62,5%) pacientes han recaído y 4 (50%) han fallecido.

Ha sido 2,6 veces más frecuente la recaída ante linfadenectomía metastásica que por GC metastásico (66,7% vs. 25%) (Figura 4.18). Cinco pacientes han recaído entre los casos con GC metastásico: 3 (42,8%) casos de 7 detectados con MM (1 caso linfadenectomía no realizada, 1 caso LP metastásica y 1 caso LP-LPA metastásica), 1 (8,3%) caso de 12 detectados con μ M asociando LP-LPA metastásica y 1 (100%) único caso detectado con CTA con linfadenectomía negativa. La mediana del tiempo a recaída por GC metastásico fue de 8,8 (RI=22) meses.

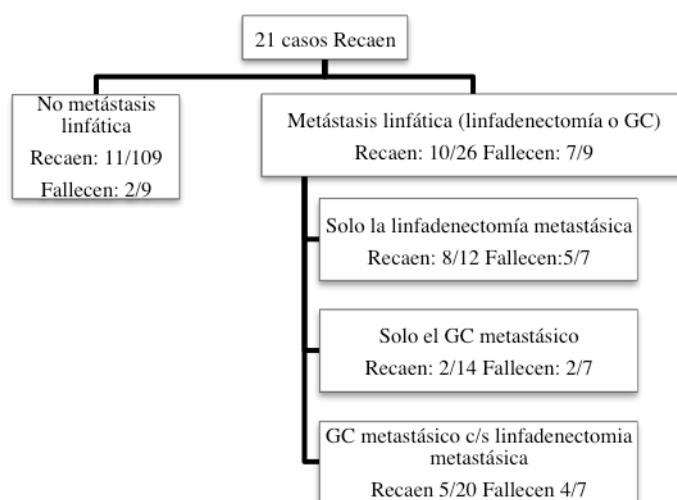


Figura 4.18 Distribución de casos con recaída y fallecimiento.

4.10.2. Factores asociados a recaída

En el análisis multivariante, se determinó que tanto la metástasis linfática (HR=3,78; IC95%: 1,38 – 10,34; p=0,009) como el tipo histológico agrupado (tipo I y tipo II) (HR=3,91; IC95%: 1,57 – 9,73; p=0,003) son los dos factores independientes asociados con la recaída. A pesar de no haber evidencia estadística de que la ILV o la IM se asocien con la recaída, se considera que hay un mayor efecto clínicamente relevante sobre la recaída, con valores estimados de HR de 1,73 (IC95%: 0,56 – 5,31; p=0,335) y HR de 2,09 (IC95%: 0,73 – 5,94; p=0,383), respectivamente (Tabla 4.35).

Tabla 4.35 Factores asociados con la recaída, análisis multivariante.

Análisis Multivariante Recaída	HR	p valor
Histología agrupada (endometriode vs no-endometriode)	3,91	0,003
Ganglio metastásico (centinela y/o no centinela)	3,78	0,009
IM agrupada (< 50% o ≥ 50%)	2,09	0,383
ILV	1,73	0,335
ILV = invasión linfovascular tumoral; IM = invasión miometrial; HR = Hazard-Ratio.		

5. DISCUSIÓN

La valoración del estado linfático ha sido recomendada en la estadificación del CE desde 1988²¹. Su interés e impacto se han debatido desde entonces^{42,43}. Nuestro estudio ha permitido analizar la reciente inclusión de la BSGC en la estadificación quirúrgica del CE con tumor confinado al útero, valorada en otros trabajos como una alternativa razonable a la linfadenectomía sistemática, sin comprometer los resultados oncológicos¹⁷⁵. La adquisición de experiencia y seguridad en la técnica, la significativa evolución metodológica, así como el inicio en enero de 2014 de la ultraestadificación molecular, han promovido un incremento en la inclusión de pacientes a las que se ha realizado la BSGC durante la cirugía de estadificación.

En las últimas tres décadas se ha objetivado un constante aumento en la incidencia y mortalidad asociada por CE, probablemente derivada de las características de una población obesa y envejecida^{10,176}. Las características muestrales son comparables respecto a otros trabajos publicados. El meta-análisis de Bodurtha-Smith et al.¹¹⁰ obtiene una edad media de 62 años (IC95%: 61-64) con IMC de 30 kg/m² (IC95%: 29-31). Nuestro estudio incluyó una alta proporción de pacientes que refieren antecedentes personales oncológicos (11,2%). Al respecto, el trabajo de Yadav et al.¹⁷⁷ afirma que las mujeres que han tenido un cáncer de mama o historia familiar de cáncer de mama están en riesgo para desarrollar un segundo tumor primario de origen ginecológico, siendo el más frecuente el CE. Así, en otros estudios, como el SENTIENDO¹⁷⁸, se incluyen un 8% (n=10) de pacientes con el antecedente previo de cáncer de mama, representando en nuestro estudio el 5,6% (n=8) de casos.

La distribución muestral es comparable con lo esperado y publicado en otros trabajos^{112,179}. Los datos del estudio de extensión indican limitar la solicitud de marcadores tumorales a pacientes con sospecha clínica de estadio avanzado, tal como se afirma en la

evidencia científica^{5,8}, no demostrando nuestra casuística asociación con el tipo histológico. El estudio de extensión indica una buena concordancia entre pruebas de imagen, aunque debe valorarse el estudio intraoperatorio que confirme la IM profunda o la detección de adenopatías patológicas, dado el inferior acuerdo final.

5.1. Marcaje y detección quirúrgica del ganglio centinela

Los dos pilares de la BSGC, aplicables a cualquier cáncer, son la correcta identificación del GC y un exhaustivo estudio histológico. El retraso en la normalización técnica de la BSGC en CE podría explicarse por dos razones principales: la falta de acuerdo sobre el lugar de inyección, dada la complejidad del drenaje linfático del útero, y la variedad de resultados por la combinación de trazadores⁹⁰.

La validez de la LGG preoperatoria en el CE no está aclarada¹⁰⁰. Según resultados del estudio SENTIENDO, la aplicación del protocolo largo, utilizado en este trabajo, ofrece mejores resultados que el protocolo corto (80,3% vs. 68,2%; $p=0,02$), permitiendo una mejor fijación de las partículas en el ganglio linfático y menor difusión en el tejido; siendo más frecuente la detección paraaórtica en el protocolo largo¹²⁰. El SPECT-TC demostró ser superior a la LGG con una tasa de detección del 93,1% vs. 88,6% y bilateralidad del 58,8% vs. 50%, resultados comparables a otros trabajos^{106,125,180}.

Aunque ambas pruebas han mostrado una buena concordancia tanto en la localización como en el número de GC identificados ($k=0,79$; $r=0,81$), la utilización combinada de una LGG y el SPECT-TC no parecen suponer un incremento en el mapeo linfático prequirúrgico del GC. Se describe como localización más habitual del drenaje el área ilíaca externa (71%) con un 30,5% de localizaciones no usuales (24,5% ilíaco común y 6% paraaórtico)^{120,128}. Prequirúrgicamente hemos obtenido igual drenaje a nivel de áreas obturatriz e ilíaca externa,

con un 60,2% de casos, respectivamente; así como un 32% de pacientes con drenaje en localizaciones no usuales (un 28% de captación en el área ilíaca común y un 4,2% en el área paraaórtica). Sin embargo, se objetiva una superior detección quirúrgica a nivel obturatriz en detrimento del área iliaca externa. Esto se explicaría por la inferior resolución de la LGG, limitada ante interferencias en la proximidad al sitio de inyección sobre el útero, que enmascaran la identificación del GC en las imágenes planares, y la complejidad anatómica de la pelvis, que puede confundir en la correcta descripción anatómica, ambos aspectos resueltos con la mejor predicción diagnóstica y resolución anatómica que ofrece el SPECT-TC¹⁸¹.

La correlación entre la imagen realizada el día de antes de la intervención y los hallazgos intraoperatorios es baja¹²⁴ ($k=0,3^{120}$). En nuestro trabajo, no hemos podido valorar ese dato debido a la variación en el número de GC detectados por paciente pre- e intraoperatoriamente. Aún así, la gran ventaja y objetivo del mapeo linfático previo es la planificación quirúrgica.

La variedad de trazadores y combinaciones utilizada es reflejo de la evolución de la técnica. En un inicio se inyectaba el AM, al que por su inferior bilateralidad (47,6%) se le añadió el radiocoloide, obteniendo los mejores resultados con una tasa de detección del 96,8% y bilateralidad del 71%. El método combinado ha sido el más utilizado hasta la inclusión de la fluorescencia^{79,127}. Desde octubre de 2014 el Hospital Universitario La Paz utiliza la detección por fluorescencia asociada a radiocoloide con una tasa de detección del 92,3% y bilateralidad del 78,5%, lo que ha supuesto la mayor tasa de bilateralidad obtenida. Considerando la evidencia científica y nuestros resultados, podemos afirmar que la introducción de la fluorescencia simplificará el procedimiento sin comprometer los buenos resultados de la técnica⁷⁷.

Varios autores han determinado que la tasa de detección y bilateralidad con el ICG y el radiocoloide es equivalente a los datos obtenidos con solo el ICG¹⁴⁶. Nuestros datos indican que el ICG es el mejor trazador aplicado aisladamente, con una tasa de detección del 90,7% y bilateralidad del 72%, no siendo superior al doble método. Una explicación, a los mejores resultados inyectando el ^{99m}Tc y el ICG, puede haberse debido a la superior difusión del ICG y a exceder el intervalo de tiempo recomendado para una adecuada identificación quirúrgica¹⁴⁴, situación en que el marcaje previo con ^{99m}Tc habrá sido adecuado. Esta desventaja ha sido solventada por la detección con *PINPOINT® Endoscopic Fluorescence Imaging System*¹³⁴, no disponible en el momento de la realización del estudio.

El número medio de GC detectados se establece de 2-3 GC/paciente de media^{109,182} (Tabla 5.1). La aplicación del ICG ha supuesto para muchos autores una tendencia a obtener un mayor número de GC, 4-6 GC/paciente¹⁶⁷. Nuestros datos indicaron que en un 29,3% de casos hemos extraído 4 o más GC/paciente. La experiencia adquirida nos lleva en estos momentos a ser más precisos y limitar la exéresis de GC.

Según el trazador utilizado, la correlación entre el ^{99m}Tc y el AM ha sido moderada ($k=0,41$; $r=0,52$), sus resultados individuales en cuanto a la tasa de detección y la bilateralidad del drenaje son comparables; mientras que para el ^{99m}Tc y el ICG ha sido débil ($k=0,23$; $r=0,23$). Esta débil correlación se debe al incremento en la tasa de detección, la bilateralidad y superior número de GC obtenidos con el ICG respecto al ^{99m}Tc.

Tabla 5.1 Análisis de estudios recientes: tasa de detección, predicción diagnóstica, tasa de falso negativo y drenaje paraaórtico del ganglio centinela.

Autores	Publicación Año	Inyección	Trazador	N	GC/ caso	TD	BL	S	VPN	FN	Locali- zación FN	TD Pao	
						(%)							
Ballester et al. (SENTIENDO) ¹⁸³	Lancet Oncol. 2011	Cervical	^{99m} Tc+Azul	125	2	89	69	84	97	15	Pao ⁽¹⁾	5	
Khoury-Collado et al. ¹⁶⁰	Gynecol Oncol. 2011	Cervival	^{99m} Tc±Azul	266	3	84	67	78	93	-	-	-	
Barlin et al. (MSKCC) ^{84 (2)}	Gynecol Oncol. 2012	Cervical	Azul	498	3	81	51	98	99,8	1,9	Pao	-	
How et al. ¹⁸⁴	Gynecol Oncol. 2012	Cervical	^{99m} Tc+Azul	100	2	92	72	89	99	1	Pao	16,3	
Raimond et al. ¹⁶⁹	Gynecol Oncol. 2014	Cervical	^{99m} Tc+Azul	304	2,5	87,2	65,4	-	-	0	-	-	
Touhami et al. ¹⁵⁷	Gynecol Oncol. 2015	Cervical	^{99m} Tc+Azul	268	2	94	73,5	97,2	99,4	0,6	-	-	
Hagen et al. ¹⁶⁷	Gynecol Oncol. 2016	Cervical	ICG	108	4	96	78	-	-	5,8	-	-	
Ehrisman et al. ¹⁸⁵	Gynecol Oncol Reports. 2016	Cervical	ICG o AM	36	2	83	56	-	92,3	7,7 (3)	-	3	
Holloway et al. ¹⁶⁴	Gynecol Oncol. 2016	Cervical	ICG + Azul	780	3	98,3	80,7	-	-	2,8	-	9	
Rossi et al. (FIRES) ¹⁵⁶	Lancet Oncol. 2017	Cervical	ICG	385	-	86	-	97,2	99,6	2,7	-	1	
Plante et al. ¹⁸⁶	Gynecol Oncol. 2017	Cervical	^{99m} Tc+Azul o ICG	519	2,2	-	-	98,4	99,7	-	-	-	
Soliman et al. ¹⁸⁷	Gynecol Oncol. 2017	Cervical	^{99m} Tc+Azul o Azul o ICG	101	2	89	58	95	98,6	5 ⁽⁴⁾	-	2	
				Σ (μ ± σ)	3.490	2,3 ± 0,9	89 ± 5,5	67 ± 9,6	92 ± 7,6	97 ± 2,9	4,2 ± 4,5	-	6 ± 5,7
Bodurtha-Smith et al. Meta-análisis ¹¹⁰	Am. J Obstet & Gynecol. 2016	Cervical o cuerpo uterino	Colorante (AM o ICG) c/s ^{99m} Tc	4.915	2,9	81	50	96	99,7	-	-	17	
Lin et al. Meta-análisis ^{(5) 154}	Oncotarget. 2017	Cervical o cuerpo uterino	AM o ICG o ^{99m} Tc+AM	2.236	-	83	56	91	-	-	-	-	
How et al. Meta-análisis ¹⁴⁸	Minerva Ginecol. 2017	Cervical, subserosa, peritumor al por HSC o TUMIR	AM +/- ^{99m} Tc y/o ICG	5.348	-	87	61	94	100	-	-	6	

La tabla recoge los resultados de 15 artículos metodológicamente comparables con nuestro trabajo, con un número de casos superior a 100 excepto el trabajo de Ehrisman et al.¹⁸⁵. Doce de los estudios mencionados incluyen todos los tipos histológicos y solo en los 2 trabajos, de Ehrisman et al.¹⁸⁵ y Soliman et al.¹⁸⁷, se incluyen casos de alto riesgo. Se recogen asimismo los resultados de 3 meta-análisis, no añadidos en la estimación del promedio ante la posibilidad de ser casos ya contabilizados en sus datos. La casilla en (-) indica que ese dato no ha sido mencionado en el artículo. ⁽¹⁾ Los 3 casos FN tenían histología no-endometriode, 1 caso con drenaje paraaórtico positivo, no habiendo casos de drenaje paraaórtico aislado. ⁽²⁾ Los datos reflejados son tras la aplicación del algoritmo quirúrgico propuesto. Un caso FN por metástasis paraaórtica aislada. ⁽³⁾ Tasa de FN del 0% con S y VPN del 100% tras la aplicación retrospectiva del algoritmo del MSKCC. ⁽⁴⁾ La tasa de FN sería del 4,3% ajustando por el algoritmo del MSKCC. ⁽⁵⁾ El ICG aumentó la tasa de detección global al 93% con una bilateralidad del 78%. La inyección cervical aumentó la S al 93% y la tasa de detección al 86%. N = pacientes incluidos; GC = ganglio centinela; TD = tasa de detección; BL = bilateralidad; S = sensibilidad; E = especificidad; VPN = valor predictivo negativo; FN = tasa de falso negativo; (+) = metástasis; (%) = proporción; Σ = sumatorio; $(\mu \pm \sigma)$ = media \pm desviación estándar; ^{99m}Tc = ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina; AM = azul de metileno; ICG = verde de indocianina; Pao = paraaórtico; HSC = histeroscopia.

Aunque el principal paso de drenaje tumoral del útero es a nivel pélvico¹⁵⁶, este con frecuencia implica drenaje tanto pélvico como paraaórtico¹²⁸. De acuerdo con las 2 vías principales de drenaje linfático uterino⁸, la mayor parte de los GC detectados se localizarán en la pelvis (en torno al 90%), con un 4% de localización paraaórtica y un 6% de localización ilíaca común¹⁰⁶. Nuestros datos indican que un 89,4% de los GC obtenidos se localizaron en el área pélvica, representando el 91,1% de los pacientes, y un 3,6% de localización paraaórtica. La variabilidad respecto a la detección prequirúrgica a nivel ilíaco común e hipogástrico, dependerán también de la habilidad quirúrgica e interpretación anatómica¹⁶⁷.

Una ventaja de la BSGC es identificar el drenaje uterino aberrante que no sería valorado en una LP estándar. Aunque la detección es variable (5-20%)¹⁸⁸, nuestros datos indican un 18,2% de GC en localizaciones no usuales, representando el 38,5% de nuestros pacientes con al menos un GC detectado en una localización no usual, siendo un 5,2% los pacientes en que el GC en localización no usual fue el único detectado. La reflexión a estos datos es que el potencial impacto del GC en localización no usual se minimiza con la detección en localización pélvica habitual, acorde a las vías de drenaje descritas.

No se ha demostrado una técnica de inyección superior al resto, con una amplia variabilidad en los resultados publicados¹⁰². La vía de inyección cervical, tanto superficial como profunda, utilizada en nuestro trabajo, es la vía de inyección técnicamente más reproducible y con mejores resultados^{109,188}. No obstante, es motivo de controversia por un menor drenaje paraaórtico, lo que supone la principal limitación en su aplicación ante pacientes con tumor de alto riesgo, grupo que presenta una mayor proporción de metástasis paraaórtica aislada¹⁸⁸. Otras vías de inyección reportan tasas de drenaje paraaórtico del 0 al 84%, con una media del 17%, sin otra explicación que considerar los factores implicados en la amplia variabilidad metodológica^{102,110,189}. Recientemente, el grupo de Geppert et al.⁹⁵ han demostrado que las vías de drenaje linfático uterino se identifican independientemente del

lugar de inyección, de manera que es probable que las otras técnicas obtengan un mayor drenaje paraaórtico a expensas de infravalorar la vía principal de drenaje pélvico, lo que puede aclarar la controversia.

Aunque no hemos reportado reacciones adversas al trazador, considerados eventos excepcionales y principalmente asociados a variantes del colorante azul^{111,133}, no utilizadas en este trabajo.

Algunos autores han relacionado una inferior detección ante: estenosis o distorsión de los vasos linfáticos, tanto por edad como por ganglios congestivos ante infiltración o inflamación, la menor difusión si hay un exceso de tejido graso, y una diferente difusión por tipo histológico; hipótesis que han sido demostradas con irregularidad^{111,120,127}. Para Sinno et al.¹³² y Tanner et al.¹⁹⁰ el alto IMC y los ganglios voluminosos impactan negativamente en la detección del colorante AM ($p=0,03$), sin suponer diferencias para el ICG¹³⁴. Los autores concluyen en afianzar la superioridad del ICG como trazador aplicado a pacientes con CE, grupo proporcionalmente con más sobrepeso y obesidad. Nuestro bajo número de casos sin detección quirúrgica del GC ($n=8$) no ha permitido valorar su asociación, aunque se objetiva una tendencia a superior edad e IMC. Por otra parte, las más frecuentes limitaciones técnicas están relacionadas con: la no discriminación de la γ -sonda cerca del punto de inyección, la captación masiva y difusa por el tejido y la captación hacia el sistema retículo-endotelial^{133,116}.

5.2. Procedimiento quirúrgico y morbilidad

Las técnicas de cirugía mínimamente invasiva deben de ser el estándar de tratamiento en el CE^{191,192,63}. La realización de la BSGC, con un tiempo medio en la detección del GC de 40 minutos^{110,147}, ha supuesto una reducción en el tiempo quirúrgico frente a la linfadenectomía (137 vs. 181 min; $p<0,0001$)¹⁹³, datos comparables a nuestros resultados

(BSGC: Me=130; RI=45 min vs. Linfadenectomía: Me=265; RI=60 min). La mediana de estancia hospitalaria de nuestras pacientes ha sido de 3 días. La estancia operatoria media en otros trabajos es de $1,3 \pm 1$ día (el 71-85% pacientes reciben el alta médica en las primeras 24 h)^{112,167}, aplicando pautas *Early Recovery After Surgery* (ERAS) no consolidadas en nuestra institución durante la realización del estudio.

En nuestra serie, la detección y exéresis del GC comparado con la linfadenectomía, no han supuesto un incremento en la morbilidad. Las complicaciones, tanto intraoperatorias como durante el seguimiento, han ocurrido más frecuentemente en las pacientes sometidas a la linfadenectomía que en las pacientes en que solo se realizó la BSGC (16,2% vs. 3,6% intraoperatorias; 57,5% vs. 12,7% posoperatorias). La LPA se asoció más frecuentemente a las complicaciones intraoperatorias (RR=4,46), y la LP-LPA a las complicaciones posoperatorias (RR=4,6), no encontrando diferencias por el abordaje transperitoneal o extraperitoneal ($p=0,68$ y $p=0,15$). Se han publicado tasas de complicaciones del 14% en la LP y del 31% en la LPA, siendo las complicaciones en el primer mes tras cirugía globalmente más frecuentes en las pacientes con realización de la linfadenectomía (37,5% vs. 19,3%; $p<0,001$)⁴⁷. Las complicaciones son similares a las reportadas por otros autores como Holloway et al.¹¹², con neuralgias o disestesias, obstrucción intestinal e íleo, infecciones de la pared abdominal, linfedema, ascitis quillosa, eventos trombóticos, fístulas urétero-vaginales y abscesos pélvicos entre otros¹⁹⁴. Las complicaciones posoperatorias más frecuentes de nuestra muestra han estado relacionadas con la exéresis de tejido linfático, representando un 37,5% de los eventos, seguido de los procesos infecciosos con un 28,8% de los eventos. Tanto la detección del linfocele como el desarrollo del linfedema, aunque infraestimados, fueron las complicaciones más frecuentes relacionadas con la linfadenectomía, con una incidencia del 17,3% y 16,3%, respectivamente. El linfocele es el evento adverso posoperatorio más asociado con la LP con tasas de incidencia del 2-22%^{192,195}; siendo significativamente inferior

en pacientes sometidos a BSGC (1,3% vs. 18.1%; $p=0,0003$)¹⁹⁶. El linfedema fue más común en pacientes sometidos a LP-LPA (un 23,2% en el caso de la LP vs. un 28,3% si LP-LPA).

Por tanto, acordes a la evidencia científica, la aplicación de la BSGC en comparación con una linfadenectomía sistemática se traducirá en una mayor calidad de atención percibida por los pacientes, una mejor calidad de vida a largo plazo y una reducción de costes (10.256 \$ la linfadenectomía vs. 9.550 \$ la BSGC/paciente)⁷⁷. Respecto a los costes por técnica aplicada en la detección del GC, no hay estudios realizados; sin embargo, se ha de considerar que un inferior coste técnico no representa necesariamente una estrategia más rentable. Así, aunque el AM es más barato, obtiene inferiores tasas de detección, lo que supone un incremento en la necesidad de completar la linfadenectomía, por su parte el uso del radiocoloide supone un elevado coste preoperatorio y el ICG precisa de la adquisición de un hardware específico. Sin embargo puede valorarse que, dependiendo del volumen del centro, después de una inversión inicial el mapeo con el ICG sea la estrategia más rentable⁷⁷.

5.3. Análisis histológico del ganglio centinela: ultraestadificación histológica e inmunohistoquímica

La BSGC ha supuesto un cambio significativo para el patólogo, con una clara reducción en el número de ganglios analizados (de 15 a 2,8 ganglios/paciente)¹⁹³. Se objetiva un incremento no significativo en el número de ganglios finales detectados entre el cirujano ($n=389$) y el patólogo ($n=429$), sin suponer cambios en la distribución anatómica. Otros autores han valorado esta situación sin objetivar una discrepancia significativa, aunque recomiendan establecer criterios de calidad ($p=0,66$)⁸⁵.

La tasa global de detección de pacientes con ganglio metastásico ha sido del 19,3%, con una proporción de pacientes con GC metastásico del 14,8%. La distribución por

pacientes, considerando el mayor volumen de la metástasis en caso de más de un GC afecto, ha sido del 5,2% MM, 8,9% μ M y 0,7% CTA, con un incremento en la detección a expensas de bajo volumen tumoral (9,6%). Datos comparables respecto a la media de trabajos revisados con metodología comparable (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 *Análisis de estudios recientes: proporción de pacientes con ganglio centinela metastásico, proporción de ganglio centinela único metastásico, distribución por tipo de metástasis detectadas.*

Autores	Publicación Año	Inyección	Trazador	N	GC+	GC+ único	BVT	CTA	μ M	MM
					(%)					
Ballester et al. (SENTIENDO) ¹⁸³	Lancet Oncol. 2011	Cervical	^{99m} Tc + Azul	125	17	-	8,5	1	7,5	8,5
Khoury-Collado et al. ¹⁶⁰	Gynecol Oncol. 2011	Cervical	^{99m} Tc \pm Azul	266	12	-	3	-	-	9
Barlin et al (MSKCC) ⁸⁴	Gynecol Oncol. 2012	Cervical	Azul	498	10	-	-	-	-	-
How et al. ¹⁸⁴	Gynecol Oncol. 2012	Cervical	^{99m} Tc + Azul	100	11	44	-	-	-	-
Raimond et al. ¹⁶⁹	Gynecol Oncol. 2014	Cervical	^{99m} Tc + Azul	304	16,2	-	11	-	11	5,1
St. Clair et al. ¹⁹⁷	Annals of Surg Oncol. 2015	Cervical	ICG o Azul	844	10,8	-	5,3	2,7	2,6	5,6
Touhami et al. ¹⁵⁷	Gynecol Oncol. 2015	Cervical	^{99m} Tc + Azul	268	16	-	-	4,5	2,6	8,9
Hagen et al. ¹⁶⁷	Gynecol Oncol. 2016	Cervical	ICG	108	16	-	-	-	-	-
Holloway et al. ¹⁶⁴	Gynecol Oncol. 2016	Cervical	ICG + Azul	780	15,8	51,4	5,4	2,2	3,2	10,4
Ehrisman et al. ¹⁸⁵	Gynecol Oncol Reports. 2016	Cervical	ICG o AM	36	15	-	-	-	-	-
Rossi et al. (FIRES) ¹⁵⁶	The Lancet Oncol. 2017	Cervical	ICG	385	12	-	-	-	-	-
Plante et al. ¹⁸⁶	Gynecol Oncol. 2017	Cervical	^{99m} Tc + Azul o ICG	519	16,4	-	8,1	6	2,1	8,3
Soliman et al. ¹⁸⁷	Gynecol Oncol. 2017	Cervical	^{99m} Tc + Azul o Azul o ICG	101	23	40	9,9	2,5	7,4	13,1
$\Sigma (\mu \pm \sigma)$				4334	14,7 \pm 3,5	45,1 \pm 5,8	7,3 \pm 2,8	3,1 \pm 1,8	5,2 \pm 3,4	8,6 \pm 2,5

La tabla recoge los resultados de 13 artículos metodológicamente comparables con nuestro trabajo, con un número de casos superior a 100, excepto el trabajo de Ehrisman et al.¹⁸⁵. Once de los estudios mencionados incluyen todos los tipos histológicos y solo en los 2 trabajos, de Ehrisman et al.¹⁸⁵ y Soliman et al.¹⁸⁷, se incluyen casos de alto riesgo. Se calculó el promedio de las variables recogidas. La casilla en (-) indica que ese dato no fue mencionado en el artículo. N = pacientes incluidos; GC = ganglio centinela; (+) = metástasis; BVT = bajo volumen tumoral; CTA = células tumorales aisladas; μ M = micrometástasis; MM = macrometástasis; (%) = proporción; Σ = sumatorio; $(\mu \pm \sigma)$ = media \pm desviación estándar; ^{99m}Tc = ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina; AM = azul de metileno; ICG = verde de indocianina.

La aplicación de la US ha supuesto un incremento variable del 5-15% en la detección de GC metastásico¹⁶³, con un 50% de los GC metastásicos detectados son a expensas de bajo volumen tumoral aplicando la US^{33,166}. En nuestro caso, el 71,4% de GC metastásicos fueron

detectados a expensas de bajo volúmen tumoral (60,7% μ M y 10,7% CTA) y el 28,6% restante MM. Debido a que la técnica de US es el estándar en el análisis, no hemos podido valorar el incremento en la detección de GC metastásico respecto al método convencional. En el grupo de los pacientes con la linfadenectomía negativa, la aplicación de US ha supuesto una detección en 11 (78,6%) casos de bajo volúmen tumoral, que muy probablemente hasta ahora habrían sido casos infradiagnosticados. Nuestros resultados son comparables a los de otros autores como Clinton et al.¹⁹⁸ con una tasa de detección de ganglio metastásico del 19% (el 11% por BSGC) de los casos, de los que un 51% fueron a expensas de detección de bajo volúmen tumoral en el GC (un 38% con CTA y un 13% con μ M). Por su parte, Holloway et al.¹¹² detectan un 21% de GC metastásicos, siendo un 42,5% MM, 20% μ M y 37,5% CTA. Así, estos datos indican el adecuado análisis del GC por la US, con una alta sensibilidad en detectar enfermedad tumoral microscópica.

Considerando la distribución quirúrgica de los GC, los GC metastásicos se encuentran predominantemente a nivel pélvico (92,8%), con localización usual en el 85,7% y no usual en un 14,3%, datos acordes con otros trabajos que describen un drenaje metastásico no usual en el 16,7% de pacientes⁸⁹.

La detección de ganglio metastásico en localizaciones que de otro modo no habrían sido detectadas en una linfadenectomía estándar, incrementarían la ventaja de la BSGC frente a la linfadenectomía¹¹¹. Nuestros resultados no lo corroboran, puesto que, a pesar de un 15% (n=3) de detección no usual, solo en 2 (10%) pacientes se detectó únicamente drenaje no usual metastásico, representando un 1,5% de la muestra. Considerando la localización de esos GC metastásicos y la afectación paraaórtica que tuvieron las 3 pacientes, es probable que la detección no usual indique el paso de un drenaje tumoral paracervical inferior y vía accesoria, con mayor probabilidad de asociación con metástasis paraaórtica. Asimismo, otros trabajos y

revisiones sistemáticas no apoyan que se cumpla una mayor detección paraaórtica con otras vías de inyección ni trazador, obteniendo un 5% global de GC metastásicos en áreas no disecadas habitualmente en la LP^{111,146}.

El meta-análisis de Bodurtha-Smith et al.¹¹⁰, incluye 55 estudios y 4.915 pacientes, con una S del 96% y VPN del 99,7%. Nuestros datos indican una inferior S (60%), con buen VPN 96,1% respecto a datos revisados en artículos de metodología comparable (Tabla 5.1). La inferior S se ha debido a una mayor incidencia de pacientes con metástasis linfática detectada en la linfadenectomía, probablemente por enfermedad más avanzada, puesto que hemos tenido 6 casos con presencia de IEC en ganglio linfático, lo que pudo haber dificultado la correcta identificación del GC.

Las tasas de FN descritas por estudios y revisiones sistemáticas recientes son del 5% o inferiores (Tabla. 5.2)³³. Acorde a los indicadores aplicados en la validación de la BSGC en el cáncer de mama, en que se exige un drenaje bilateral, con tasa de detección de GC metastásico superior al 80-90% y una tasa global de FN inferior al 5%⁷¹; nuestra tasa de detección del 83,3% de los pacientes con metástasis linfática con una tasa de FN del 4,4% permitiría la aplicación de la BSGC en estadios iniciales de CE. No obstante, el grupo de pacientes de alto riesgo ha supuesto la mayor tasa de fallos, un 11,4% global.

Instituciones y guías clínicas recomiendan la inclusión de la BSGC en un protocolo quirúrgico que incluya la actitud ante el fallo de la técnica, reduciendo la necesidad de linfadenectomía, disminuyendo la tasa de FN y mejorando tanto la S como el VPN de la técnica^{96,188}. Se han aplicado modificaciones del algoritmo de la NCCN (propuesto por el MSKCC) que introducen el estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica en caso de mapeo bilateral fallido, de manera que sólo se realizaría la linfadenectomía pélvica uni- o bilateral ante criterios de alto riesgo (grado 3, IM \geq 50% o tamaño tumoral >2 cm), siendo la decisión

de realizar la LPA según protocolo institucional¹⁹⁹. En nuestro caso, el protocolo no incluye la linfadenectomía en categoría de bajo riesgo, siendo realizada sistemáticamente en el resto de casos, por lo que no se siguió un algoritmo de decisión, aunque sí se valoró en estudio intraoperatorio según hallazgos. Además, debido a que no hemos identificado la lateralidad en la pieza de la LP, no se ha podido valorar su correspondencia con el GC analizado, pero no parece haber influido en una mayor tasa de FN.

Como hemos comentado, teniendo en cuenta la baja proporción de drenaje paraaórtico aislado del GC y que la vía principal de drenaje es pélvico, podríamos considerar que determinar el GC a nivel pélvico sería suficiente^{112,156}. Así, nuestra tasa global de fallos estaría sobreestimada, pasando a ser del 1,5% (2/135) si exclusivamente se considera el mapeo linfático pélvico. No obstante, debido a la insuficiente evidencia, hasta no definir el papel del abordaje paraaórtico en la BSGC, su no detección cuando existe metástasis linfática no centinela debe considerarse como error en la técnica o FN.

La mayor incidencia de fallos de la técnica reportados se centra en el grupo de alto riesgo, con una mayor proporción de ganglios no centinela paraaórticos metastásicos no detectados¹⁰⁴. En la Tabla 5.1 se incluyen 3 trabajos que describen los casos FN: Ballester et al.¹⁸³ menciona 3 casos FN con histología tipo II (1 con metástasis paraaórtica aislada), Barlin et al.⁸⁴ tras aplicar el algoritmo propuesto por ellos encuentra 1 único caso con metástasis paraaórtica aislada, y How et al.¹⁸⁴ reportan que el ganglio metastásico y el GC FN estaban próximos entre si en el área paraaórtica. Otros trabajos como la revisión sistemática de Cormier et al.³³, con 1.385 pacientes, menciona solo 9 pacientes con resultado FN, 4 de ellas con localización de ganglio metastásico paraaórtico. En nuestra muestra, reportamos 6 casos en que el GC fue negativo detectándose metástasis en la linfadenectomía, 4 pacientes con drenaje paraaórtico aislado y 2 pacientes con metástasis pélvica. Las 4 pacientes con

metástasis paraaórtica han recaído, no así los 2 casos con afectación pélvica, reflejo de la importancia pronóstica de su detección. Respecto a los 2 casos con la LP metastásica, aunque se analizó el GC bilateralmente, en ambas pacientes se detectó un único ganglio no-centinela metastásico. En 3 de los 4 casos con la LPA metastásica aislada, se ha detectado solamente un ganglio metastásico por paciente y, aunque la LP fue negativa en todos los casos, el GC únicamente fue valorado en una hemipelvis, lo que refuerza la adecuada valoración de un protocolo de actuación ante una no identificación bilateral del GC. Añadir que en ninguno de los 6 casos el GC se detectó en una localización no usual.

Ante la detección de metástasis pélvica, el riesgo de afectación paraaórtica es del 51%⁴⁶. Se ha hecho insistencia en importantes trabajos, de la extensión de la LPA, puesto que un 77-88% de metástasis se localizan por encima de la arteria mesentérica inferior, en la periferia de los vasos gonadales y por debajo de los vasos renales^{34,46}, por lo que limitar el muestreo a la región paraaórtica inferior, que es la habitualmente detectada por el mapeo linfático, es insuficiente en ausencia de un drenaje en la región superior⁸⁰. La evaluación retroperitoneal y en concreto la valoración del área paraaórtica a través de la BSGC todavía no se entiende completamente^{88,200}, puesto que la técnica actual (independientemente de la vía y el trazador) no reproduce el drenaje paraaórtico del tumor. La BSGC en el área aórtica es compleja, tediosa y menos reproducible que en el área pélvica, especialmente en pacientes con CE, que a menudo son obesas y presentan comorbilidades asociadas²⁰¹. Así, Cormier et al.³³ afirman que la tasa de metástasis paraaórtica es baja e infraestimada por una falta de uniformidad en su abordaje. Por tanto, el papel de la BSGC a nivel paraaórtico debe analizarse, y la realización de la LPA mantenerse criterios consensuados.

5.3.1. Factores asociados con la detección de ganglio centinela metastásico

Nuestros datos establecen una asociación independiente entre la IM ($p=0,006$) y la presencia de ILV ($p<0,001$) con la detección de GC metastásico. Es probable que hayamos detectado los dos factores con mayor contribución, y ante un mayor tamaño muestral otros factores estarían relacionados.

Para Kim et al.¹⁶³ el 7,4% de los casos con GC metastásico asocian IM $\geq 50\%$, el 8% IM $<50\%$ y el 0,8% sin IM. En nuestros resultados la tendencia es la misma, una mayor IM asocia un incremento en la proporción de metástasis linfática, siendo un 26,5% de pacientes con IM $\geq 50\%$ y un 8,1% en pacientes con IM $<50\%$ en que se detectó metástasis en el GC, sin casos con ausencia de IM y metástasis en el GC analizado por US. La ausencia de detección de metástasis linfática en tumores sin IM hace que sea cuestionable el beneficio aportado por la técnica en este grupo de pacientes. Kim et al.¹⁵⁸ revisan la serie de 425 pacientes de bajo riesgo, en las que se detecta un 5,9% de casos con GC metastásico, el 12% de pacientes con IM $<50\%$ y el 1,2% en ausencia de IM. Los autores concluyen en la adecuada realización de la BSGC en la estadificación de las pacientes de bajo riesgo, aunque no sería necesario ninguna evaluación del estado linfático en ausencia de IM.

En la revisión sistemática y meta-análisis de Bodurtha-Smith et al.¹¹⁰ no se objetivan diferencias en la detección por histología, grado tumoral, tamaño tumoral, o radiotrazador aplicado. La ausencia de asociación entre histología y alto riesgo probablemente se deba al superior impacto de otras características clinicopatológicas que condicionen la recaída y otras vías de diseminación no linfática, puesto que trabajos recientes en GC obtienen resultados comparables con el grupo de pacientes de riesgo bajo e intermedio^{185,202}.

El trabajo de Holloway et al.¹¹², con inyección cervical de los colorantes AM e ICG en 200 pacientes con CE, concluye que el ICG incrementa la detección de metástasis, con un tendencia a la significación (21,1% vs. 13,5%; $p=0,0056$). Sin embargo, nuestros resultados indican que el tipo de trazador no ha tenido influencia en la detección de la metástasis linfática. La función del trazador es identificar la vía principal de drenaje del útero, y aunque un mayor linfotropismo incrementa la capacidad diagnóstica, esta depende de otros factores como la vía de inyección y la experiencia quirúrgica. Respecto al tamaño tumoral, es probable que su valor no influencie teniendo en cuenta el superior impacto de la IM, puesto que lesiones exofíticas o polipoideas pueden ser de gran tamaño y poco invasivas o pequeños tumores presentar una infiltración profunda del miometrio.

La presencia de ILV es hallazgo precursor de diseminación tumoral¹⁷⁹. En el trabajo de Kim et al.¹⁶³, el 87% de los tumores con GC metastásico detectaron la presencia de ILV tumoral, observándose en el 89% de los tumores con MM en el GC y en el 83% de los tumores con ganglio no centinela metastásico. En nuestra serie el 80% de las pacientes con GC metastásico se detectó la presencia de ILV tumoral, lo que supuso un incremento en 7,2 veces el riesgo de metástasis linfática. El grupo de Kim et al.¹⁶³ concluyen que la ILV debe ser un factor a considerar tanto en la adyuvancia, acorde a la nueva clasificación de riesgo posquirúrgico ESMO-ESGO-ESTRO²⁰, como en la indicación de realizar la linfadenectomía en caso de detección de metástasis linfática. Los ganglios pélvicos positivos y la ILV están altamente asociados con la metástasis ganglionar paraaórtica (47%), por lo que autores como Solmaz et al.²⁰³ y Mariani et al.²⁴ los consideran determinantes para la indicación de realizar la LPA. Aplicado a la BSGC, el trabajo de Naoura et al.¹⁷⁹ establece tanto la realización de la BSGC como la identificación de la ILV tumoral, como los dos indicadores de la necesidad de completar la linfadenectomía, independientemente de la categoría de riesgo tumoral.

5.4. Relación entre la linfadenectomía y el ganglio centinela

La detección del GC identifica la vía linfática primaria, ello permite aumentar el rendimiento de encontrar afectación metastásica durante el procedimiento de mapeo linfático c/s la linfadenectomía asociada⁸ (OR=3,29; IC95%: 1,87-5,82; $p<0,001$ ¹¹¹). Acorde a nuestros resultados, la BSGC incrementó en 1,7 veces la detección de las pacientes con metástasis linfática respecto a la detección global por la linfadenectomía. Para Raimond et al.¹⁶⁹, en un grupo de pacientes de riesgo bajo e intermedio, la BSGC detecta 3 veces más ganglios metastásicos que la linfadenectomía (16,2 vs. 5,1%; $p=0,03$). En el análisis por procedimientos, tanto la BSGC como la linfadenectomía mostraron una proporción comparable de casos diagnosticados (17,5% vs. 15%), lo que indica que la capacidad diagnóstica de la BSGC es al menos no es inferior a la de la linfadenectomía.

Se ha estimado que un 5-6% de las pacientes con tumor de bajo riesgo, sin indicación de linfadenectomía, tendrán metástasis pélvica oculta^{204,205,206}. Es en este grupo de riesgo donde la BSGC supone un claro beneficio, con un incremento global en la detección del 12,7% de pacientes con metástasis linfática en nuestra muestra, casos que de otro modo habrían sido infradiagnosticadas.

Una de las mencionadas ventajas de la técnica de la BSGC en estadios iniciales es evitar la realización de la linfadenectomía¹⁶⁹. Nuestros datos determinaron que la detección de MM en el GC incrementa en 5,2 veces el riesgo de afectación metastásica adicional en la linfadenectomía, dato no demostrado para el bajo volumen tumoral, por lo que la presencia de MM en GC podría ser un factor condicionante para completar la linfadenectomía. Dado el menor impacto global del número de pacientes con MM, el número medio de ganglios metastásicos entre la linfadenectomía y BSGC no establece superioridad ($p=0,19$), por lo que no sería adecuada la reintervención. En el estudio retrospectivo de Liu et al.¹⁹³ la media de

ganglios metastásicos entre el grupo de pacientes con realización de la linfadenectomía y el de solo la BSGC fue de 1 (1,7 vs. 1,3; $p=0,3$), sin tampoco encontrar diferencias. Con estos datos se entiende que si ambas técnicas detectan un mismo número de ganglios metastásicos, por su papel diagnóstico y no terapéutico en estadios iniciales de CE, completar la linfadenectomía ante el hallazgo diferido de GC metastásico, si la detección quirúrgica del GC ha sido bilateral, podría no suponer un impacto en la detección de afectación linfática residual.

El trabajo de Touhami et al.¹⁵⁷ determina un riesgo de metástasis en ganglios no centinela del 60,5% si MM en el GC vs. 5% si bajo volumen tumoral en el GC ($p<,0001$). En la misma línea, el 66,7% de las pacientes incluidas a estudio con detección de MM en el GC y el 25% de pacientes con bajo volumen tumoral en el GC se identificaron ganglios metastásicos no centinela. Por tanto, coincidiríamos con otros autores¹¹¹ en concluir que un 30% de las pacientes con afectación ganglionar metastásica tendrán enfermedad residual en ganglios no centinela; de manera que, según nuestros datos, en caso de bajo volumen tumoral no se demostró una asociación con linfadenectomía metastásica, pero ante una MM se plantearía su realización o RT adyuvante.

No obstante, no hay evidencia de un beneficio terapéutico en replantearse la linfadenectomía ante un hallazgo diferido de metástasis linfática. Sin embargo, el beneficio terapéutico de completar la linfadenectomía ante el hallazgo del GC metastásico con bajo volumen tumoral sigue siendo desconocido y no se justifica su realización sistemática²⁰⁹⁻²¹¹. En estos casos, se recomienda realizar un estudio radiológico posoperatorio que oriente la conducta terapéutica, e insistir en el estudio intraoperatorio ante hallazgos patológicos¹⁵⁶, puesto que, como hemos comentado, la técnica es inherente a un potencial riesgo de enfermedad residual¹¹¹.

Por otra parte, en el 40% de las pacientes con GC metastásico y realización de la linfadenectomía, el GC ha sido el único detectado. En trabajos revisados la proporción de GC metastásico único es del $44 \pm 5\%$ (Tabla 5.1). Globalmente, en el 65% de nuestras pacientes sometidas a linfadenectomía, solo el GC o un ganglio no centinela fueron metastásicos. Por tanto, el papel de la linfadenectomía (obteniendo una media de 15 ganglios por región pélvica) como método diagnóstico es claramente cuestionable.

Respecto a la distribución de metástasis entre la linfadenectomía y la BSGC, hemos obtenido que en el 73,1% de las pacientes con metástasis la localización sería pélvica. El 50% de los pacientes con metástasis pélvica y realización de LPA asociarían metástasis paraaórtica, mientras que en un 3% del total de pacientes se ha detectado metástasis paraaórtica aislada. La distribución cumple con lo descrito por otros autores²¹⁰. How et al.¹⁸⁴ agrupan los ganglios metastásicos con una relación pélvica : paraaórtica de 9:1 para GC y 15:10 si ganglio-no centinela, siendo la principal localización de metástasis el drenaje pélvico. La frecuencia global de detección de ganglio paraaórtico metastásico aislado en CE en estadio inicial es del 2-3%⁶¹; aunque hay trabajos que detectan un mayor porcentaje, posiblemente haya sido sobreestimado por ganglios falsamente negativos en pelvis a expensas de un mayor drenaje paraaórtico del trazador¹⁰⁵. El drenaje paraaórtico aislado ha representado el 8,6% de los casos de alto riesgo de nuestra muestra, grupo en el que la valoración paraaórtica ha de realizarse.

La detección del GC paraaórtico no ha aportado beneficio en la tasa de metástasis linfática; sin embargo, a nivel pélvico ha supuesto un incremento del 20% respecto a la linfadenectomía (27,5% vs. 7,5%). Autores como Eriksson et al.²⁰⁴ obtienen una tasa de detección de metástasis linfática pélvica superior con la BSGC (5,1% vs. 2,6%; $p=0,03$) sin un incremento a nivel paraaórtico (1% vs. 0,8%; $p=0,75$). Para Holloway et al.¹⁶⁴ la

realización de la BSGC no supuso un aumento en la detección de ganglios paraaórticos ($9 \pm 5,6$ vs. 9 ± 6). Estos datos ratifican una vez más, la importancia del drenaje pélvico en la BSGC.

Aun así, hemos de considerar el potencial beneficio de la BSGC en pacientes de alto riesgo, de manera que el mapeo linfático actuaría como guía para una linfadenectomía precisa. En trabajos iniciales del grupo del MSKCC, Barlin et al.⁸⁴ concluyen en el potencial beneficio de añadir la BSGC en pacientes con indicación de realizar la linfadenectomía, mejorando la capacidad diagnóstica en la detección de metástasis linfática (S del 96,9% si se realiza la BSGC y la linfadenectomía vs. 76,9% si solo se realiza la linfadenectomía, y tasa de FN del 3,1% vs. 23,1%, respectivamente).

5.5. Ultraestadificación molecular por método OSNA

El método OSNA ha detectado 15 pacientes más con afectación metastásica, siendo 2,4 veces superior a la US (14,8% vs. 35,5%). Respecto al método OSNA, el estudio histopatológico ha subestimado la detección de metástasis, puesto que la US no detectó el 75% de GC metastásicos, de los que el 62,5% eran μ M.

La inclusión, desde enero de 2014, de la ultraestadificación molecular en el análisis del GC ha demostrado tener un exactitud diagnóstica del 88,4%, con S del 75%, VPN del 95,2% y tasa de FN del 3,8% ajustado por detección bilateral del GC en pacientes con realización de la linfadenectomía. Valores que han podido verse alterados por los GC FP (GC metastásico detectado por OSNA y negativo por US), una desigual distribución de la metástasis en el GC o una distinta metodología entre ambas técnicas.

El bajo número de casos no permite establecer conclusiones, aunque estos resultados corroboran su utilidad¹⁶⁶ y supondrían la aceptación de la BSGC en CE según indicadores

SGO¹¹¹, pero precisa de más investigación. En 2015, la Unidad Multidisciplinar de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario La Paz puso en marcha el estudio multicéntrico ENDOOSNA, con el objetivo principal de validar la ultraestadificación molecular en el análisis del GC aplicado al CE.

No hubo diferencias en cuanto a la detección de GC metastásico por distribución anatómica o drenaje no usual respecto a la US, lo que refuerza conocer las vías de drenaje principal y mapa linfático del útero independientemente al estudio histológico. Asimismo, la mayor sensibilidad de OSNA ha permitido detectar GC metastásico en 3 casos con tumor sin IM y un incremento en la detección de metástasis en pacientes con IM <50%, afianzando la utilidad de la BSGC en pacientes de bajo riesgo sin IM¹⁶³.

5.6. Clasificación posquirúrgica y adyuvancia

Se establece que un 25% de las pacientes en estadio clínico inicial presentan afectación extrauterina²¹¹. En nuestra serie el 80% de las pacientes en estadio final avanzado por detección metástasis linfática han sido detectadas por la BSGC. Para Raimond et al.¹⁶⁹ con 304 casos de riesgo intermedio-bajo, la aplicación de la BSGC supuso la modificación a la categoría ESMO de alto riesgo de casi la mitad de los casos. De las pacientes que aumentaron de estadio tras la cirugía, en el 51,3% el GC fue metastásico, lo que indica una mejora en la estadificación quirúrgica con la detección de GC metastásico.

En la serie de Ballester et al.²¹² en el 25% de los casos de bajo riesgo y el 14,3% de riesgo intermedio se modificó la categoría de riesgo debido a la detección de metástasis en el GC. En nuestros resultados, la detección de GC metastásico ha supuesto un riesgo final superior en el 12,7% de pacientes con bajo riesgo prequirúrgico, el 15,5% en riesgo intermedio y el 17,1% en alto riesgo. No hemos estimado las diferencias por riesgos, y

aunque no se demostró asociación entre la categoría de riesgo ESMO prequirúrgico y la detección de GC metastásico ($p=0,176$), se objetiva una tendencia a un mayor impacto de la BSGC a superior riesgo. Estos datos reflejan la utilidad diagnóstica de la detección del GC metastásico en la modificación de la conducta terapéutica y pronóstico en todos los grupos de riesgo.

El incremento en la detección de metástasis linfática realizando la BSGC supone un mayor número de pacientes que reciben adyuvancia (30,3% vs. 14,7%; $p<0,001$)^{8,164}. La mayoría de las pacientes detectadas por ultraestadificación serán a expensas de bajo volumen tumoral, y a día de hoy, no hay un estudio prospectivo observacional que permita evaluar el significado o el tratamiento adyuvante óptimo ante la afectación del GC con metástasis de bajo volumen, presentes incluso en casos de bajo riesgo^{163,213}, por lo que el impacto tanto clínico como pronóstico del bajo volumen tumoral ganglionar no está aclarado. Por ello, debemos valorar un término medio entre no tratar y causar morbilidad innecesaria.

Respecto a la adyuvancia, en la revisión retrospectiva de Liu et al.¹⁹³ las indicaciones no se modificaron según la linfadenectomía o el GC metastásicos, a excepción de la presencia de CTA. En nuestra casuística, ante la detección de μ M en el GC el 100% de las pacientes recibieron BTV, el 83,3% de las pacientes RTE y el 50% QT asociada a RT. No hay un estándar establecido, pero en estos momentos la conducta más aceptada ante la detección de μ M es la RTE adyuvante, individualizando la indicación de QT¹⁹⁷, y en el caso de CTA se indica la BTV u observación¹⁶⁹. Además, la asociación con otros factores pronósticos debe ser considerada en la indicación de la adyuvancia^{158,188}.

5.7. Seguimiento

Los estudios con seguimiento a corto plazo, en pacientes con solo realización de la BSGC no muestran una inferior SLE ni SG en comparación con la linfadenectomía^{42,61}. El grupo del SENTIENDO¹⁶⁹ no objetiva diferencias en la supervivencia de las pacientes con metástasis en el GC frente a la no detección de metástasis linfática. Igualmente, un análisis retrospectivo de dos hospitales italianos que evaluó la realización de la BSGC frente a la linfadenectomía, no obtuvo diferencias en la SLE entre ambas estrategias (HR=0,87, IC95%: 0,63-217; p=0,475)²¹⁴. La tendencia de nuestros datos es hacia una inferior tasa de recaídas en el grupo con metástasis en el GC frente a la linfadenectomía metastásica (25% vs. 66,6%), sin diferencias por fallecimientos (57% vs. 71,4%). Es probable que la inferior proporción de recaídas se deba a que el GC metastásico ha sido a expensas de bajo volumen tumoral en una alta proporción¹⁴⁸.

Mientras que para algunos autores la presencia de CTA parece no tener un mayor riesgo de recaída o impacto en la supervivencia^{158,194,215}. En el trabajo de Todo Y et al.²¹⁶ la presencia de bajo volumen tumoral es factor independiente de recaída extrapélvica (RR=17,9) con una supervivencia un 20% inferior (p=0,074) y tendencia a recaída tardía (49 vs. 16,5 meses, p=0,066) comparado con el grupo de pacientes sin metástasis linfática. En el trabajo de Plante et al.¹⁸⁶ se analizó el impacto de la adyuvancia en la supervivencia. La SG a 3 años en el grupo con CTA fue del 95,5%, sin diferencias respecto a las pacientes sin ganglio metastásico o con μ M en el GC (87,6% y 85,5%, respectivamente). Sin embargo, la SG por bajo volumen tumoral sí fue superior respecto a pacientes con MM (58, 5%; p<0,001), datos comparables a los obtenidos en el trabajo de St Clair *et al.*¹⁹⁷ con una supervivencia a 3 años en el grupo de bajo volumen tumoral del 86% frente al 71% si MM (p<0,001). Acorde a los datos expuestos, la presencia de μ M puede representar un

biomarcador pronóstico en términos de resultados de supervivencia, pero aún se desconoce si la presencia de CTA debe utilizarse como tal, independientemente de otros factores de riesgo clinicopatológicos¹¹¹.

Raimond *et al.*¹⁶⁹ obtienen una tasa de recurrencia del 9% con tiempo medio a recaída de 14,5 meses. Nuestros datos indican una tasa superior de recaída en el grupo con GC metastásico, del 25%, con una mediana de tiempo a recaída de 8,8 meses. En nuestra experiencia, tanto el bajo volumen tumoral como la MM han sido factores implicados en la recaída, aunque con un mayor impacto la detección de MM (15,4% de recaída si bajo volumen tumoral en el GC vs. 42,8% si MM). Es probable que la más frecuente y precoz tasa de recaídas en nuestra muestra se deba a la presencia de MM en el GC, así como la detección de metástasis en ganglios no centinela (el 50% de casos con GC y linfadenectomía metastásica han recaído y el 33,3% fallecido) y la afectación paraaórtica (el 62,5% pacientes con metástasis paraaórtica han recaído y el 50% fallecido).

El seguimiento ha sido a corto plazo con pocos eventos, por lo que las conclusiones respecto al seguimiento son actualmente limitadas. Se espera poder valorar el impacto futuro de la técnica, la cual ha supuesto un nuevo paradigma en el abordaje quirúrgico del CE, detectando más pacientes en estadio III sobre los que se modifica la conducta terapéutica¹⁹³.

5.8. Aplicación clínica de la biopsia selectiva de ganglio centinela

La mayoría de resultados se basan en trabajos prospectivos o series retrospectivas unicéntricas, destacando estudios como el SENTIENDO²¹² o FIRES¹⁵⁶ y la aportación investigadora del grupo del MSKCC¹⁵⁸ (Tablas 5.1 y 5.2), no teniendo datos de ensayos clínicos.

Existe evidencia suficiente para omitir tanto la linfadenectomía como la terapia adyuvante en los pacientes de bajo riesgo^{92,134}. En pacientes de riesgo intermedio, no se ha demostrado un claro beneficio en la supervivencia realizando la linfadenectomía sistemática, aunque sí son un grupo con un mayor riesgo de afectación linfática y que habitualmente reciben tratamiento adyuvante. La BSGC en ambos grupos de pacientes ha demostrado detectar 2-3 veces más casos de GC metastásico que la linfadenectomía, sin alterar el pronóstico de la enfermedad^{217,169}, resultados que justifican la extensión de la técnica en riesgo prequirúrgico bajo e intermedio. Si bien, el potencial beneficio de la detección de GC metastásico en pacientes de bajo riesgo se diluye por la baja incidencia de casos y una alta proporción de detección de bajo volumen tumoral; en nuestra serie la BSGC ha detectado metástasis linfática en el 12,7% de pacientes de bajo riesgo, el 85,7% con bajo volumen tumoral.

Dos ensayos clínicos randomizados no han demostrado que la linfadenectomía modifique la SG o la tasa de recaídas en pacientes de alto riesgo^{23,42,43}, aunque sí en series retrospectivas^{45,218}. Se ha sistematizado la realización de la LP-LPA debido a la mayor frecuencia de metástasis linfática y el peor pronóstico asociado en su detección. Por el contrario, los escépticos de la linfadenectomía afirman que su evaluación rutinaria en las pacientes de alto riesgo rara vez cambia las recomendaciones para el tratamiento adyuvante. Hay que tener en cuenta que el CE (especialmente en los casos de alto riesgo) no es solo una enfermedad confinada a nivel pélvico²¹⁹, los pacientes con CE de alto riesgo tienen una mayor probabilidad de recidiva independientemente a la detección de metástasis linfática, y deberían recibir tratamiento sistémico sin necesidad de considerar el estado ganglionar⁴⁰. En nuestro estudio se han incluido un 25,9% de pacientes de alto riesgo (un 17,5% histología tipo II), subgrupo que más ha influido en los casos con metástasis no detectada por el GC y metástasis paraaórtica aislada, con una tendencia a una mayor proporción de GC metastásico

respecto a los pacientes de riesgo bajo o intermedio. No obstante, resultados publicados de la aplicación de la BSGC en pacientes de alto riesgo no han supuesto diferencias respecto a lo esperable de estudios que incluyen también casos de riesgos bajo e intermedio (con tasa de detección del 89,8% y bilateralidad del 63,2%; capacidad diagnóstica con S del 95,8%, VPN del 98,2% y FN del 0,8% ante detección bilateral²²⁰), con la misma incidencia de metástasis paraaórtica estimada para la linfadenectomía (17,7% de metástasis paraaórtica²²⁰, sin diferencias entre BSGC o linfadenectomía: 13,5% vs. 5,6%; $p=0,12^{221}$)¹⁴⁸. Igualmente, datos de seguimiento en pacientes de alto riesgo no objetivan diferencias en la supervivencia entre la BSGC y la linfadenectomía¹¹¹, lo que presupone que el beneficio de realizar únicamente la BSGC sería equivalente a la linfadenectomía sistemática y, por tanto, un procedimiento apropiado^{185,187}.

Con estos resultados y a falta de un beneficio terapéutico de la linfadenectomía, instituciones con experiencia realizan únicamente la BSGC, independientemente del riesgo (siguiendo un protocolo quirúrgico validado), y consensúan la indicación de adyuvancia en función de los resultados¹⁴⁵. En cambio, las guías actuales insisten en aplicar con cautela el que solo se analice el GC pélvico en el grupo de pacientes de alto riesgo, por lo que la recomendación es realizar la linfadenectomía sistemática añadiendo la BSGC, lo que algunos autores denominan *linfadenectomía de alta precisión*, hasta mejor evidencia^{8,111}.

Con el objetivo de disminuir los fallos en la técnica y el riesgo de infradiagnóstico en casos de alto riesgo, varios grupos de investigación realizan PET-TC en el estudio de extensión inicial, excluyendo la realización de la BSGC en aquellos casos con captación peritoneal o linfática²²². Otros autores incluyen TC o PET posquirúrgico en casos de no completar la LPA¹¹¹. Otra opción de manejo en pacientes de alto riesgo incluiría aplicar una vía de inyección combinada que asegure tanto el drenaje pélvico como el paraaórtico²²³.

No hay unas normas o acuerdo internacional establecidos en la aplicación clínica de la BSGC⁷⁷. La guía NCCN valora la técnica como una alternativa aceptable a una linfadenectomía sistemática en casos seleccionados desde el 2014⁷⁷. En la última edición, la NCCN⁸ (v.3.2017) acepta la técnica como categoría 2A (basado en evidencia de menor nivel con consenso uniforme del panel de expertos de que la intervención es apropiada). Recientemente, la *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) publica un primer consenso en su aplicación¹¹¹. Ambas sociedades establecen las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con CE e histología tipo I, bajo grado (G1-G2) y tumoración confinada al útero, puede evitarse la linfadenectomía, realizando únicamente la BSGC. Asimismo, es apropiada su aplicación en pacientes que no tolerarán una linfadenectomía estándar^{8,111}.
- El uso del mapeo linfático en histologías de alto riesgo debe llevarse a cabo con especial precaución. Se considera factible su aplicación siguiendo el algoritmo de la NCCN, con buenos resultados publicados¹¹¹. La asociación de LP y LPA es razonable hasta que más datos sobre la seguridad y eficacia de la BSGC estén disponibles. Se contraindica su aplicación en el sarcoma uterino.
- La BSGC debe realizarse en instituciones con experiencia en el procedimiento. Se sugiere adoptar la indicaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) aplicadas a la BSGC en cáncer de mama^{77,224}.
- Aunque se ha demostrado que la BSGC aumenta la detección de metástasis linfática, los pacientes deben ser aconsejados en relación al potencial riesgo de enfermedad oculta no detectada.
- La inyección cervical, superficial y profunda, es útil y opción válida.

- Se recomienda utilizar el radiocoloide con colorante azul. En caso de disponer de ICG, es preferible su uso.
- La adherencia a un protocolo quirúrgico se considera un punto clave en la normalización de la técnica (Figura 5.1).

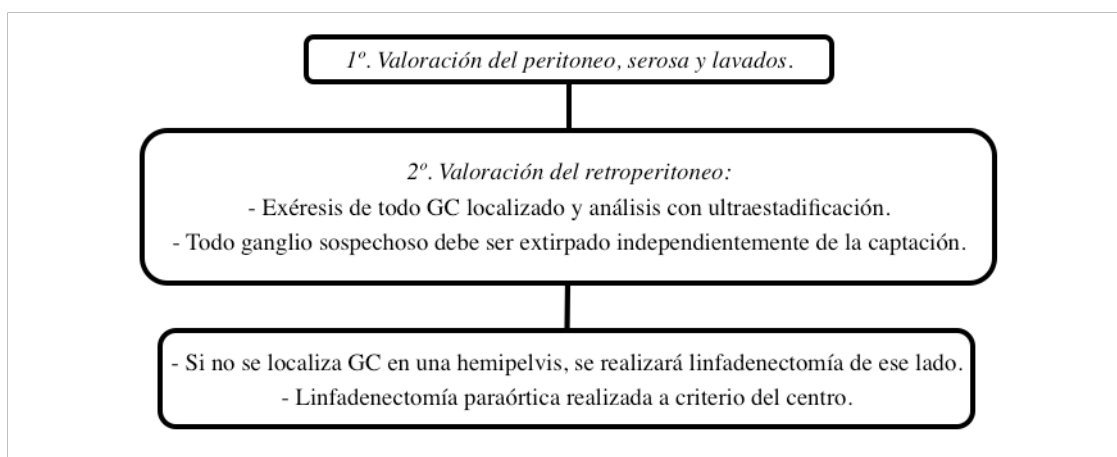


Figura 5.1 Algoritmo quirúrgico para la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de endometrio. Fuente: Barlin *et al.*⁸⁴ y NCCN Guideline in Endometrial Carcinoma, Versión 3.2017: “Principles of evaluation and surgical staging when SLN mapping is used, figure 4: The SLN algorithm for surgical staging of endometrial cancer”⁸. GC = ganglio centinela.

- Se debe realizar el análisis histológico por ultraestadificación. Aunque se desconoce la implicación y adecuado manejo del bajo volumen tumoral, su detección tiene un potencial impacto en la estadificación.

La BSGC es una técnica prometedora, segura, factible, precisa y menos invasiva que la linfadenectomía en la estadificación quirúrgica del CE. No obstante, quedan aspectos y cuestiones por clarificar, tales como:

- Estandarizar las definiciones clave y establecer una lista de verificación de los elementos a incluir en futuros proyectos de investigación.

- Estandarizar la metodología, estableciendo controles de calidad e indicadores que aseguren la correcta realización de la técnica.
- Establecer una curva de aprendizaje y requisitos de capacitación, en centros con equipo experimentado y técnica validada.
- Determinar la efectividad de la BSGC en pacientes de alto riesgo y su potencial capacidad diagnóstica frente a la linfadenectomía sistemática. En estos momentos hay dos estudios en marcha en pacientes con CE de alto riesgo en estadio clínico inicial, el *Selective Targeting of Adjuvant Therapy in Endometrial Cancer*, realizado en UK (STATEC)¹¹¹ y el *Evaluation of Sentinel Node Policy in Early Stage Endometrial Carcinomas at Intermediate and High Risk of Recurrence*, realizado en Francia (SENTIRAD), ambos determinarán el impacto de la BSGC frente a la linfadenectomía sistemática. El STATEC comparará la BSGC frente a la linfadenectomía con el paciente como mismo control. En el SENTIRAD se randomiza a BSGC o a linfadenectomía siguiendo un algoritmo en el que ante fallo en la detección o detección unilateral se realizará la LP bilateral y la LPA.
- Determinar el impacto en la supervivencia y calidad de vida a largo plazo de la realización de la BSGC.
- Establecer el significado clínico e impacto terapéutico de la detección de metástasis de bajo volumen en GC. El diseño de un ensayo prospectivo aleatorizado para la terapia adyuvante en estos casos probablemente no sea factible dadas las perspectivas estadísticas y de análisis de coste. Lo más factible sería establecer un consenso de expertos en cuando a definición de bajo volumen tumoral y un estándar de adyuvancia, pudiendo establecer así ensayos clínicos fase III multicéntricos.

- Estimar el impacto económico de la BSGC.

5.9. Dificultades y limitaciones

- El proyecto se inició durante la curva de aprendizaje de la técnica, lo que pudo haber hecho que nuestros resultados conlleven a una mayor tasa de falsos negativos de los que serían admisibles en un inicio.
- Nuestro protocolo refleja la metodología del estudio SENTIENDO¹⁸³ y las recomendaciones de la NCCN⁸, pero debido a las adaptaciones de la evolución técnica y metodológica no podemos considerarlo un estándar.

6. CONCLUSIONES

Acorde a la evidencia científica y con los resultados obtenidos, se concluye que:

- La biopsia selectiva de ganglio centinela optimiza la estadificación quirúrgica de las pacientes con estadios iniciales por cáncer de endometrio.
- La biopsia selectiva de ganglio centinela se puede considerar una técnica oncológicamente segura y efectiva en la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio en estadios iniciales de riesgo bajo e intermedio.
- La metodología propuesta permite una adecuada detección y mapeo del drenaje linfático del útero y las localizaciones atípicas, sin efectos adversos reportados.
 - La técnica combinada de radiotrazador y colorante obtiene los mejores resultados. Como único trazador, es superior el Verde de Indocianina.
 - Las localizaciones quirúrgicas más habituales del ganglio centinela son el área obturatriz e ilíaca externa, con un tercio de las pacientes con detección en localización atípica.
- La ultraestadificación histológica y la determinación inmunohistoquímica de Citoqueratina-19 han supuesto una mejora en la seguridad diagnóstica a expensas de una mayor detección de bajo volumen tumoral, con conducta terapéutica y valor clínico por determinar.
- Los excelentes resultados preliminares obtenidos con la introducción de la ultraestadificación molecular, supondrán un paso importante en la consolidación de la técnica.

- La detección del ganglio centinela permite un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo, con capacidad de diagnóstico no inferior a la linfadenectomía, mientras que se minimiza la morbilidad. La biopsia selectiva de ganglio centinela selecciona el grupo de pacientes que se beneficiarían de una modificación en la conducta terapéutica.

ANEXO A: REFERENCIAS

1. Las cifras del cáncer en España, 2017. [Internet] Sociedad Española de Oncología Médica. [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
2. Cáncer de endometrio: tratamiento (PDQ®) - Versión para profesionales de la salud. [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/uterino/pro/tratamiento-endometrio-pdq>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
4. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012;126(2):176–9.
5. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2016.
6. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, *et al*. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825.
7. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, *et al*. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, Endorsement of the Familial Risk – Colorectal Cancer. European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):209–17.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. v3.2017. [Internet] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
9. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, *et al*. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPL.6):vi33–vi38.
10. Smith R, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(2):99–119.
11. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal Tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*. 2004;94(2):256–66.
12. Hardisson D. Patología y factores pronósticos del cáncer de endometrio. X Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. ISBN: 978-84-692-76778 [consulta el 22 de Diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id_trabajo=1970
13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
14. Movahedi-Lankarani S, Blake Gilks C, Soslow R, Otis CN, Oliva E. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the uterine cervix (Endometrium 3.2.0.1). Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition and FIGO 2008 Annual Report Protocol. *Coll Am Pathol*. 2013;1–16.
15. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium, 2016. [Internet] College of American Pathologists. [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent>

t/pdf/cp-endometrium-16protocol-3300.pdf

16. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, *et al.* Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):463–8.
17. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10–7.
18. Dubeshter B, Warshal D, Angel C, Dvoretzky P, Lin J, Raubertas R. Endometrial carcinoma : the relevance of cervical cytology. *Obs Gynecol.* 1991;77(3):458–62.
19. Larson D, Johnson K, Reyes CJ, Broste S. Prognostic significance of malignant cervical cytology in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1994;84(3):399–403.
20. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol cancer.* 2016;26(1):2–30.
21. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol.* 2002;87(3):274–80.
22. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105(2):103–4.
23. ASTEC study group, Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar M. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet The.* 2010;373(9658):125–36.
24. Mariani A, Keeney GLGL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC, *et al.* Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol.* 2004;92(3):833–8.
25. Lee B, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(8):711–7.
26. Giordano G, Varotti E, Brigati F, Berretta R. The value of peritoneal washing cytology during intra-abdominal surgery for female genital tract neoplasms. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12(3):e95–101.
27. Binesh F, Akhavan A, Behniafard N, Zabihi S, Hosseinzadeh E. Prognostic value of peritoneal washing cytology in gynecologic malignancies: a controversial issue. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(21):9405–10.
28. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, Morricone D, Ferrandina G, Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1286–9.
29. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Cox R, Martínez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. *Gynecol Oncol.* 1982;13(3):373–92.
30. Susini T, Massi G, Amunni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, *et al.* Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol.* 2005;96(2):362–7.
31. Falcone F, Balbi G, Grauso F, Salzillo ME, Messalli EM. Surgical management of early endometrial cancer: an update and proposal of a therapeutic algorithm. *Med Sci Monit.* 2014;20:1298–313.
32. Mavromatis I, Antonopoulos C, Matsoukis I, Frangos C, Skalkidou A, Creatsas G, *et al.* Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(7):779–93.
33. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C, (GOC). On behalf of the C of P

- (CoP) Group of the Society of the Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):478–85.
34. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, *et al*. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):38–43.
 35. Duncan KA, Drinkwater KJ, Frost C, Remedios D, Barter S. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clin Radiol*. 2012;67(6):523–30.
 36. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):246–66.
 37. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, Larson SM, Barakat RR, Abu Rustum NR. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):59–64.
 38. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health*. 2008;8:8.
 39. Koskas M, Chereau E, Ballester M, Dubernard G, Lécure F, Heitz D, *et al*. Accuracy of a nomogram for prediction of lymph-node metastasis detected with conventional histopathology and ultrastaging in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1267–72.
 40. Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, Chabbert Buffet N, Clavel Chapelon F, Haddad B, *et al*. A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stage I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):197.e1-8.
 41. Frost J, Webster K, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;(9):CD007585.
 42. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, *et al*. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707–16.
 43. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(12):897–8.
 44. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JWM, *et al*. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e631–8.
 45. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9721):1165–72.
 46. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, *et al*. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11–8.
 47. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, *et al*. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):5–10.
 48. Fotopoulou C, El-Balat A, du Bois A, Sehouli J, Harter P, Muallem MZ, *et al*. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in early high-risk or advanced endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1321–7.
 49. Dowdy SC, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer: when, not if. *Lancet The*. 2010;375(9721):1138–40.

50. Turan T, Ureyen I, Duzguner I, Ozkaya E, Tasci T, Karalok A, *et al.* Analysis of patients with stage IIIC endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1033–41.
51. Ferraioli D, Chopin N, Beurrier F, Carrabin N, Buenerd A, Mathevet P. The incidence and clinical significance of the micrometastases in the sentinel lymph nodes during surgical staging for early endometrial cancer. *Int Journal Gynecol Cancer*. 2015;25(4):673–80.
52. Clark LH, Soper JT. Endometrial cancer and the role of lymphadenectomy. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(6):353–60.
53. Kong A, Johnson N, Kitchener Henry C, Lawrie Theresa A. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD003916.
54. Nout RA, Creutzberg CL. Chapter 73. Radiation therapy in early endometrial cancers; pro. En: *ESGO Textbook of Gynaecological Oncology*. 2016. p. 638–43.
55. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, *et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet The*. 2000;355(9213):1404–11.
56. Brown AP, Gaffney DK, Dodson MK, Soisson AP, Belnap TW, Alleman K, *et al.* Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):861–8.
57. Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, Walz BJ, Camel MH, Kao MS, *et al.* Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(4):483–8.
58. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, *et al.* Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1990;36(2):166–71.
59. Oaknim A, Rodríguez-Freixinós V, Díaz de Corcuera I, Rivera F, Del-Campo J. SEOM guidelines for endometrial cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(7):512–5.
60. Altundag O, Celik H, Kuscü E. Chapter 70. Chemotherapy, hormonal therapy and targeted therapies for endometrial cancer. En: *ESGO Textbook of Gynaecological Oncology*. 2016. p. 608–17.
61. Tschernichovsky R, Diver EJ, Schorge JO, Goodman A. The role of lymphadenectomy versus sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer: a review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(5):516–21.
62. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. European guidelines (EMSO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2017;104(12):1032-8.
63. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, *et al.* Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):695–700.
64. Press JZ, Gotlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma.. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:578490.
65. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, *et al.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991;40(1):55–65.
66. Siu S, Lo K, Cheung T, Yim S, Chung T. Is aortic lymphadenectomy necessary in the management of endometrial carcinoma? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(2):98–102.

67. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ Th, Kroon BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):109–12.
68. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J.* 2015;21(1):3–6.
69. Papadia A, Imboden S, Gasparri ML, Siegenthaler F, Fink A, Mueller MD. Endometrial and cervical cancer patients with multiple sentinel lymph nodes at laparoscopic ICG mapping: how many are enough? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(8):1831–6.
70. Chain Y, Illanes L. Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica. 1ª edición. Universidad Nacional de la Plata. Libros de Cátedra; 2015. 188 p.
71. Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):327–34.
72. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13(1):77–8.
73. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456–66.
74. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392–9.
75. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391–401.
76. Leong SP. The role of sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2000;80(6):1741–57.
77. Papadia A, Gasparri ML, Buda A, Mueller MD. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(10):2039–48.
78. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):216–20.
79. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2943–51.
80. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996;62(2):169–73.
81. Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(6):1163–8.
82. Leitao MM, Khoury-Collado F, Gardner G, Sonoda Y, Brown CL, Alektiar KM, *et al.* Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):38–41.
83. Nezhat FR, Chuang L. Clinical commentary regarding endometrial cancer and lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(4):381–3.
84. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Chi DS, Sonoda Y, *et al.* The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):531–5.
85. Forde GK, Carlson JW, Downey GO, Doss BJ, Shoemaker A, Harrison CR. A quality process study of lymph node evaluation in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(4):335–

- 9.
86. Kehoe SM, Miller DS. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):235–44.
87. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, *et al*. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):714–8.
88. Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Perotto S, Lorusso D, *et al*. A critical assessment on the role of sentinel node mapping in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(4):252–4.
89. Smith B, Backes F. The role of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer. *J Surg Oncol*. 2015;112(7):753–60.
90. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martínez-Roman S, Paredes P, Puerto B, *et al*. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):88–94.
91. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Giusti M, Gargiulo T, *et al*. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun*. 2003;24(9):971–5.
92. Touboul C, Bentivegna E, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, *et al*. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(6):559–65.
93. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288–97.
94. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 2.2016. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.nccn.org>
95. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):256–61.
96. Biliatis I, Thomakos N, Koutroumpa I, Haidopoulos D, Sotiropoulou M, Antsaklis A, *et al*. Subserosal uterine injection of blue dye for the identification of the sentinel node in patients with endometrial cancer: a feasibility study. *Arch Gynecol Obs*. 2018;[Epub ahead of print].
97. Robova H, Charvat M, Strnad P, Hrehorcak M, Taborska K, Skapa P, *et al*. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(3):391–4.
98. Abu-Rustum NR. The Increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):353–4.
99. Sawicki S, Lass P, Wydra D. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer-Comparison of 2 Detection Methods. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1044–50.
100. Sahbai S, Taran FA, Fiz F, Staebler A, Becker S, Solomayer E, *et al*. Pericervical injection of 99mTc-Nanocolloid is superior to peritumoral injection for sentinel lymph node detection of endometrial cancer in SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(12):927–32.
101. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, *et al*. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(2):299–303.
102. Levinson KL, Escobar PF. Is sentinel lymph node dissection an appropriate standard of care for low-stage endometrial cancers? A review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*.

- 2013;76(3):139–50.
103. Kataoka F, Susumu N, Yamagami W, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, *et al.* The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection: prospective study. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):400–4.
 104. Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, Bogani G, Chiappa V, Lorusso D, *et al.* Sentinel node mapping in endometrial cancer following Hysteroscopic injection of tracers: A single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):525–30.
 105. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, *et al.* Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(1):62–7.
 106. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncol.* 2009;14(7):695–705.
 107. Mais V, Cirronis MG, Piras B, Silvetti E, Cossu E, Melis GB. Intraoperative lymphatic mapping techniques for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(1):83–93.
 108. Rocha A, Domínguez AM, Lécure F, Bourdel N. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging - a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:213–9.
 109. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim M-C, Seo S-S, Park S-Y. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):522–7.
 110. Bodurtha-Smith AJ, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;216(5):459–476.e10.
 111. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Lowery WJ, *et al.* Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):405–15.
 112. Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, Bigsby GE, Brudie LA, Ghurani GB, *et al.* A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1972–1979.
 113. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, *et al.* Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol.* 2009;115(3):453–5.
 114. Frumovitz M, Levenback CF. Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1815–7.
 115. Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit.* 2004;10(10):CR587-91.
 116. Smith B, Backes F. The role of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer. *J Surg Oncol.* 2015;112(7):753–60.
 117. Fishman A, Klein A, Zemer R, Zimlichman S, Bernheim J, Cohen I, *et al.* Detection of micrometastasis by cytokeratin-20 (reverse transcription polymerase chain reaction) in lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;77(3):399–404.
 118. Nanocoll ficha técnica y resumen de las características del producto. [Internet] Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71080/71080_ft.pdf

119. Maccauro M, Lorenzoni A, Crippa F, Manca G, Chondrogiannis S, Giammarile F, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in pelvic tumors: clinical indications and protocols under investigation. *Clin Nucl Med.* 2016;41(6):e288–93.
120. Frati A, Ballester M, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, *et al.* Contribution of lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy in women with early stage endometrial cancer: results of the SENTI-ENDO study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1980–6.
121. Resino, MC. Sánchez Hermosa, C. Lapeña, G. Pardo, C. Ruibal, A. Medina, C. San Román J. Linfogammagrafía prequirúrgica para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama. 2016;22(6):410–7.
122. Frumovitz M, Levenback CF. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in vulvar, vaginal and cervical cancers. *Oncology.* 2008;22(5):529–36.
123. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, *et al.* Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;92(2):669–74.
124. Farzaneh F, Moridi A, Azizmohammadi Z, Ansari JM, Hosseini MS, Arab M, *et al.* Value of sentinel lymph node (SLN) mapping and biopsy using combined intracervical radiotracers and blue dye injections for endometrial cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(2):431–5.
125. Buda A, Elisei F, Arosio M, Dolci C, Signorelli M, Perego P, *et al.* Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer: our experience and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(5):830–5.
126. Mucientes Rasilla J, Farge Balbín L, Cardona Arboniés J, Moreno Elola-Olaso A, Delgado-Bolton R, Izarduy Pereyra L, *et al.* SPECT-TAC: una nueva herramienta para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. *Rev Española Med Nucl.* 2008;27(3):183–90.
127. Naaman Y, Pinkas L, Roitman S, Ikher S, Oustinov N, Vaisbuch E, *et al.* The Added Value of SPECT/CT in Sentinel Lymph Nodes Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(2):450–5.
128. Perissinotti A, Paredes P, Vidal-Sicart S, Torné A, Albela S, Navales I, *et al.* Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):42–8.
129. López-De la Manzanara Cano C, Cordero García JM, Martín-Francisco C, Sánchez Hidalgo L, Delgado Portela M, Haya Palazuelos J. Eficacia del estadiaje quirúrgico con ganglio centinela en el carcinoma de endometrio. [Internet]. Comunicación Oral 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sevilla-2011. [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.sego.es/Content/pdf/CONGRESO_SEVILLA_2011/COMUNICACIONES/ONCOLOGIA/Files04/4.pdf
130. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, *et al.* Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):163–9.
131. Vidal F, Leguevaque P, Motton S, Delotte J, Ferron G, Querleu D, *et al.* Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(7):1237–43.
132. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli RL, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):281–6.
133. Methylene Blue 1% Aqueous, Safety Data Sheet. [Internet]. LabChem - EE.UU. [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en:

<http://www.labchem.com/tools/msds/msds/LC16940.pdf>

134. Darin MC, Gómez-Hidalgo NR, Westin SN, Soliman PT, Escobar PF, Frumovitz M, *et al.* Role of indocyanine green in sentinel node mapping in gynecologic cancer: is fluorescence imaging the new standard? *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(2):186–93.
135. Cibula D, Oonk MH, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(1):66–72.
136. Handgraaf HJ, Verbeek FP, Tummers QR, Boogerd LS, Van De Velde CJ, Vahrmeijer AL, *et al.* Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: a review of the current state of the art. *Gynecol Oncol.* 2014;135(3):606–13.
137. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):78–82.
138. Frangioni J V. In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol.* 2003;7(5):626–34.
139. Hope-Ross M, Yannuzzi L, Gragoudas E, Guyer D, Slakter J, Sorenson J, *et al.* Adverse reactions due to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Ophthalmology.* 1994;101(3):529–33.
140. Papadia A, Mohr S, Imboden S, Lanz S, Bolla D, Mueller MD. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in pregnant cervical cancer patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(2):270–3.
141. Buda A, Crivellaro C, Elisei F, Di Martino G, Guerra L, De Ponti E, *et al.* Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer (99m)Tc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol.* 2015;23(7):2183–91.
142. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, *et al.* Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):274–7.
143. Plante M, Touhami O, Trinh X-B, Renaud M-C, Sebastianelli A, Grondin K, *et al.* Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):443–7.
144. Surynt E, Reinholz-Jaskolska M, Bidzinski M. Laparoscopic sentinel lymph node mapping after cervical injection of indocyanine green for endometrial cancer – preliminary report. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech.* 2015;10(3):406–12.
145. Eriksson AG, Beavis A, Soslow RA, Zhou Q, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, *et al.* A comparison of the detection of sentinel lymph nodes using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging versus blue dye during robotic surgery in uterine cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(4):743–7.
146. How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, *et al.* Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):436–42.
147. Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, Ghezzi F, Ceccaroni M, De Ponti E, *et al.* Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;143(3):475–80.
148. How JA, O’Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, *et al.* Sentinel lymph node

- mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol.* 2018;70(2):194-214.
149. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, *et al.* Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes - a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3749-56. A
 150. Laios A, Volpi D, Tullis IDC, Woodward M, Kennedy S, Pathiraja PNJ, *et al.* A prospective pilot study of detection of sentinel lymph nodes in gynaecological cancers using a novel near infrared fluorescence imaging system. *BMC Res Notes.* 2015;8:608.
 151. Lopez Labrousse MI, Frumovitz M, Guadalupe Patrono M, Ramirez PT. Sentinel lymph node mapping in minimally invasive surgery: role of imaging with color-segmented fluorescence (CSF). *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):676-7.
 152. Buda A, Di Martino G, De Ponti E, Passoni P, Sina F, Reato C, *et al.* Laparoscopic sentinel node mapping in cervical and endometrial malignancies: a case-control study comparing two near-infrared fluorescence systems. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(1):93-8.
 153. Di Martino G, Reato C, Verri D, Dell'Orto F, Buda A. Laparoscopic typical and atypical locations of sentinel node mapping with indocyanine green: comparison of two near-infrared fluorescence systems. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
 154. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(28):46601-10.
 155. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Chávez-Benito A, Aguayo-Albasini JL. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp.* 2011;89(4):261-2.
 156. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, *et al.* A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;2045(17):1-9.
 157. Touhami O, Trinh X-B, Gregoire J, Sebastianelli A, Renaud M-C, Grondin K, *et al.* Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):41-5.
 158. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, *et al.* Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):714-9.
 159. Sinno AK, Peijnenburg E, Fader AN, Temkin SM, Stone R, Levinson K, *et al.* Reducing overtreatment: a comparison of lymph node assessment strategies for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;143(2):281-6.
 160. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, *et al.* Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):251-4.
 161. Altgassen C, Müller N, Hornemann A, Kavallaris A, Hornung D, Diedrich K, *et al.* Immunohistochemical workup of sentinel nodes in endometrial cancer improves diagnostic accuracy. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):284-7.
 162. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, *et al.* Ultrastaging of sentinel lymph nodes in endometrial carcinoma according to use of 2 different methods. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;(2):1-10.
 163. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, *et al.* Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):964-70.

164. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, *et al.* Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):206–10.
165. Amoroso V, Generali D, Buchholz T, Cristofanilli M, Pedersini R, Curigliano G, *et al.* International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the fifth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2013). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015(51):90–6.
166. Nagai T, Niikura H, Okamoto S, Nakabayashi K, Matoda M, Utsunomiya H, *et al.* A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):980–6.
167. Hagen B, Valla M, Aune G, Ravlo M, Abusland AB, Araya E, *et al.* Indocyanine green fluorescence imaging of lymph nodes during robotic-assisted laparoscopic operation for endometrial cancer. A prospective validation study using a sentinel lymph node surgical algorithm. *Gynecol Oncol.* 2016;143(3):479–83.
168. Desai P, Hughes P, Tobias D, Tchabo N, Heller PB, Dise C, *et al.* Accuracy of robotic sentinel lymph node detection (RSLND) for patients with endometrial cancer (EC). *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):196–200.
169. Raimond E, Ballester M, Hudry D, Bendifallah S, Daraï E, Graesslin O, *et al.* Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):506–11.
170. Vegué LB, Rojo F, Hardisson D, Iturriagagoitia AC, Panadés MJ, Velasco A, *et al.* Comparison of molecular analysis and histopathology for axillary lymph node staging in primary breast cancer: results of the B-CLOSER-I Study. *Diagnostic Mol Pathol.* 2012;21(2):69–76.
171. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, *et al.* Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;80(2):139–44.
172. RD-100 OSNA Folleto informativo. [Internet]. Sysmex España S.L. [consulta el 18 de Diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.sysmex.es/fileadmin/media/f117/OSNA/OSNA_RD-100i_6p_ES.pdf
173. López-Ruiz ME, Diestro MD, Yébenes L, Berjón A, Díaz de la Noval B, Mendiola M, *et al.* One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):54–9.
174. Niikura H, Okamoto S, Yoshinaga K, Nagase S, Takano T, Ito K, *et al.* Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):683–6.
175. Siufi DF, Siufi Neto J, Abrão MS, Favero G. Lymphadenectomy in early stage endometrial cancer: a critical review of the current literature. *Tumori.* 2014;100(5):477–85.
176. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71–96.
177. Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, Rai B, Ghoshal S. Gynecological Cancer as a Second Malignancy in Patients With Breast Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1298–304.
178. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1523–9.
179. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):60–4.

180. Sahbai S, Taran F-A, Staebler A, Wallwiener D, la Fougère C, Brucker S, *et al.* Sentinel lymph node mapping using SPECT/CT and gamma probe in endometrial cancer: an analysis of parameters affecting detection rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;4(9):1511–9.
181. Kraft O, Havel M. Detection of sentinel lymph nodes in gynecologic tumours by planar scintigraphy and SPECT/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2012;21(2):47–55.
182. Papadia A, Imboden S, Siegenthaler F, Gasparri ML, Mohr S, Lanz S, *et al.* Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(7):2206–11.
183. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, *et al.* Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12(5):469–76.
184. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, *et al.* Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):332–7.
185. Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A, Lee PS, Di Santo N, Lopez-Acevedo M, *et al.* Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2016;17:69–71.
186. Plante M, Stanleigh J, Renaud M-C, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):240–246.
187. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, *et al.* A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):234–9.
188. Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: an update. *Oncologist*. 2016;21:461–6.
189. López-De la Manzanara Cano C, Cordero García JM, Martín-Francisco C, Pascual-Ramírez J, Parra CP, Céspedes Casas C. Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1048–53.
190. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):542–7.
191. Burke WM, Orr J, Leitaio M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, *et al.* Endometrial cancer: a review and current management strategies (Part II). *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):393–402.
192. Querleu D, Leblanc E, Ferron G, Narducci F. Laparoscopic surgery in gynaecological oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(8):853–8.
193. Liu CY, Elias KM, Howitt BE, Lee LJ, Feltmate CM. Sentinel lymph node mapping reduces practice pattern variations in surgical staging for endometrial adenocarcinoma: A before and after study. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):248–255.
194. Todo Y, Suzuki Y, Azuma M, Hatanaka Y, Konno Y, Watari H, *et al.* Ultrastaging of para-aortic lymph nodes in stage IIIC1 endometrial cancer: A preliminary report. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):532–7.
195. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, Mcgree ME, *et al.* Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obs Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):307–15.
196. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol*. 2018;[Epub ahead of

- print].
197. St Clair CM, Eriksson AGZ, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, *et al.* Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;23(5):1653–9.
 198. Clinton LK, Kondo J, Carney ME, Tauchi-Nishi P, Terada K, Shimizu D. Low-volume lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1165–1170.
 199. Tanner E, Puechl A, Levinson K, Havrilesky LJ, Sinno A, Secord AA, *et al.* Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):535–40.
 200. Amant F, Trum H. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer: routine practice? *Lancet Oncol.* 2017;2045(17):9–10.
 201. Gorostidi M, Ruiz R. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e235.
 202. Soliman PT, Westin SN, Sun CCL, Dioun S, Frumovitz M, Nick AM, *et al.* Sentinel lymph node mapping in women with high risk histology endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138S1:1–4.
 203. Solmaz U, Mat E, Dereli ML, Turan V, Tosun G, Dogan A, *et al.* Lymphovascular space invasion and positive pelvic lymph nodes are independent risk factors for para-aortic nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:63–7.
 204. Eriksson AGZ, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, *et al.* Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):394–9.
 205. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, *et al.* Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):200–8.
 206. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035–41.
 207. Bézu C, Coutant C, Ballester M, Feron J-G, Rouzier R, Uzan S, *et al.* Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29(1):5.
 208. Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, *et al.* The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1799–803.
 209. Stewart CJR, Crook ML, Lacey J, Louwen K. Cytokeratin 19 expression in normal endometrium and in low-grade endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30:484–91.
 210. Buda A, Guerra L, Signorelli M. Regarding: "Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes During Endometrial Cancer Staging". *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):964–5.
 211. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet The.* 2016;387(10023):1094–108.
 212. Ballester M, Naoura I, Chereau E, Seror J, Bats A-S, Bricou A, *et al.* Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):407–12.
 213. Darai E, Dubernard G, Bats A-S, Heitz D, Mathevet P, Marret H, *et al.* Sentinel node biopsy

- for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):54–9.
214. Buda A, Di Martino G, Restaino S, De Ponti E, Monterossi G, Giuliani D, *et al.* The impact on survival of two different staging strategies in apparent early stage endometrial cancer comparing sentinel lymph nodes mapping algorithm and selective lymphadenectomy: an Italian retrospective analysis of two reference centers. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):528–34.
 215. Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(6):619–25.
 216. Todo Y, Kato H, Okamoto K, Minobe S, Yamashiro K, Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in FIGO stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e1.
 217. Jewell E. Chapter 76. Lymphadenectomy for endometrial cancer: pro. En: *ESGO Textbook of Gynaecological Oncology.* 2016. p. 660–4.
 218. Kim HS, Suh DH, Kim M-K, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(5):405–12.
 219. Bogani G, Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, Chiappa V, Recalcati D, *et al.* Sentinel lymph node detection in endometrial cancer: does injection site make a difference? *J Gynecol Oncol.* 2016;27(2):e23.
 220. Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. 2017;147(3):549-43.
 221. Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, Gonçalves BT, Badiglian-Filho L, de Oliveira Menezes AN, *et al.* The impact of sentinel node-mapping in staging high-risk endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):3981–7.
 222. Mayoral M, Paredes P, Domènech B, Fusté P, Vidal-Sicart S, Tapias A, *et al.* 18F-FDG PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the staging of patients with cervical and endometrial cancer. Role of dual-time-point imaging. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;36(1):20–26.
 223. Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(1):139–44.
 224. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703–20.

ANEXO C: CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INCLUSION EN EL PROYECTO DE:
“MAPEO LINFÁTICO Y ULTRAESTADIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO, ESTUDIO PROSPECTIVO DE VALIDACIÓN.”

ETIQUETA

Yo, (*nombre de la paciente*), he sido informada sobre el proyecto

“Ultraestadificación Molecular Ganglio Centinela en Carcinoma de Endometrio: OSNA “.

- ✓ Entiendo las posibles complicaciones derivadas de este procedimiento, tanto los relativos a la técnica quirúrgica laparoscópica como los derivados del procedimiento de análisis molecular del ganglio centinela.
- ✓ Acepto la realización de pruebas de medicina nuclear y radiológicas previas a la realización del procedimiento quirúrgico, así como la realización de una histerectomía y doble anexectomía laparoscópica, y linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica si procede.
- ✓ Acepto la posibilidad de realización del tratamiento adyuvante adecuado (radioterapia, quimioterapia) después del procedimiento quirúrgico, según factores de riesgo.
- ✓ Comprendo que la recogida de datos clínicos relativa al estudio es completamente anónima y confidencial, y sólo serán utilizados con fines científicos por parte de los investigadores del estudio.
- ✓ Comprendo que mi participación es libre y voluntaria y que puedo retirar mi consentimiento en el momento que desee, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- ✓ He podido hacer preguntas sobre el proyecto que se me han resuelto, recibiendo suficiente información del mismo.
- ✓ Por ello presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

Yo, Dr. / Dra. (*nombre del médico*), he explicado por completo los detalles relevantes de este proyecto al paciente y le he resuelto todas las dudas que me ha preguntado.

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO

FECHA

NOMBRE Y FIRMA DE LA PACIENTE

FECHA

Consentimiento aprobado en la Comisión de Investigación del H. U. La Paz.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el participante.

ANEXO D: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

“ULTRAESTADIFICACIÓN MOLECULAR GANGLIO CENTINELA EN CARCINOMA DE ENDOMETRIO: OSNA”

INTRODUCCIÓN.

La *Investigación Translacional* en oncología aplica la investigación básica del laboratorio a la situación clínica de la paciente.

Actualmente, el principal método para determinar la extensión del carcinoma de endometrio es la *Estadificación Quirúrgica Laparoscópica*. Los estudios de extensión mediante pruebas de imagen (TAC, RM, PET-TAC) muestran limitaciones para determinar la verdadera extensión tumoral.

La *Linfadenectomía* forma parte de la estadificación quirúrgica del carcinoma de endometrio. El *Ganglio Centinela* es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático directo desde el tumor, siendo predictivo del resto de la cadena ganglionar. En carcinoma de mama, melanoma y vulva el procedimiento de ganglio centinela está validado como alternativa a la linfadenectomía completa en estadios precoces de la enfermedad. En carcinoma de endometrio, el procedimiento de ganglio centinela aún no está estandarizado y validado, aunque la mayoría de los grupos dedicados a la ginecología oncológica lo realizan en la práctica clínica, en el marco de estudios de investigación translacional.

La justificación de investigar la relevancia del ganglio centinela en Ginecología Oncológica, vendría dada por la evitación de la linfadenectomía y comorbilidad asociada, así como la *ultraestadificación* inmunohistoquímica y molecular, garantizando una aproximación más exhaustiva en la estadificación quirúrgica laparoscópica.

Si el ganglio centinela presenta metástasis, se procedería a realizar además de histerectomía y doble anexectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica laparoscópica. Se valoraría después la protocolo terapéutico con quimioterapia y/o radioterapia pélvica o de campo extendido, según proceda.

Los avances conseguidos a través de la investigación translacional en ganglio centinela, nos ayudarán a una mejor evaluación y seguimiento de las pacientes con carcinoma de cérvix, para definir cuál es la terapia más adecuada; lo que podría tener impacto en la morbilidad, *supervivencia libre de enfermedad* y *supervivencia global*.

Consentimiento aprobado en la Comisión de Investigación del H. U. La Paz.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

OBJETIVOS DEL PROYECTO.

- ✓ Detección de *micrometástasis* mediante OSNA en Ganglio Centinela en Carcinoma de Endometrio.
- ✓ Indicaciones, Validación, Seguridad y Eficacia de la técnica de ganglio centinela en carcinoma de endometrio.
- ✓ Aplicabilidad de SPECT-TC en la identificación del ganglio centinela en carcinoma de endometrio.
- ✓ Detección Laparoscópica del ganglio centinela en carcinoma de endometrio.
- ✓ Determinación del porcentaje de Falsos Negativos inherentes a la técnica.

METODOLOGÍA.

✓ Protocolo de Actuación.

- 1º) Diagnóstico y estadificación clínica de carcinoma de endometrio en estadio inicial.
- 2º) Consentimiento Informado.
- 3º) Inyección pericervical Tecneio⁹⁹.
(Consulta Ginecología Oncológica - Planta Semisótano Consultas Externas Edificio Maternidad, Hospital Maternal Universitario La Paz).
- 4º) Identificación ganglio centinela mediante SPECT-TC.
(Servicio Medicina Nuclear – Planta Sótano Hospital General Universitario La Paz).
- 5º) Inyección pericervical y fundus uterino Azul de Metileno en la inducción anestésica.
- 6º) Identificación laparoscópica de los ganglios centinelas mediante sonda laparoscópica gammadetectora y/o visualización de azul.
(Quirófano 1 - Planta 4ª Hospital Maternal Universitario La Paz).
- 7º) Ultraestadificación molecular intraoperatoria y diferida de los ganglios centinelas.
(Servicio Anatomía Patológica – Planta 1ª Hospital Maternal Universitario La Paz).
- 8º) Tratamiento Quirúrgico Laparoscópico, según protocolo establecido.
- 9º) Seguimiento:
 - a. Supervivencia libre de enfermedad.
 - b. Supervivencia global.
(Consulta Ginecología Oncológica - Planta Semisótano Consultas Externas Edificio Maternidad Hospital Maternal Universitario La Paz).

RIESGOS.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que precise y la relación con el equipo médico que le atiende no va a verse afectada.

Consentimiento aprobado en la Comisión de Investigación del H. U. La Paz.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

El análisis de los ganglios centinelas no supone ningún riesgo adicional para usted. Su participación no supone ningún riesgo físico, aparte de los derivados del procedimiento quirúrgico laparoscópico.

No se le administrará ninguna medicación diferente a la prescrita por sus médicos.

BENEFICIOS.

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo y la investigación pueda durar años.

Sin embargo la identificación de micrometástasis en el ganglio centinela en estadios precoces de carcinoma de endometrio, podría beneficiar en un futuro a otras pacientes y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

COMPENSACIÓN.

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación en este estudio o derivada de sus resultados.

CONFIDENCIALIDAD.

Toda la información que se obtenga de analizar sus ganglios centinelas, así como toda la información clínica referente a usted utilizada en las investigaciones futuras, será considerada confidencial y tratada en consecuencia, de acuerdo con lo establecido en Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Usted tiene derecho a la anulación, rectificación, cancelación y oposición de sus datos.

Para garantizar el anonimato de su identidad, aparecerá un código en las bases de datos donde figure la información clínica referida a usted y nunca su identidad. Cualquier información que se obtenga a partir del proyecto, será confidencial y quedará custodiada por la investigadora principal.

Es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.

Su participación en el proyecto es totalmente voluntaria y la firma de este consentimiento informado probará que desea participar.

El hecho de no participar o de retirarse posteriormente a la firma del consentimiento no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL.

Usted puede contactar en cualquier momento con la Consulta de Ginecología Oncológica (*Planta Semisótano Hospital Maternal Universitario La Paz, Teléfono 917277156*), si le surge cualquier duda sobre su participación en este proyecto o sobre sus derechos como paciente.

Consentimiento aprobado en la Comisión de Investigación del H. U. La Paz.

ANEXO E: FORMULARIO ACCESS DE RECOGIDA DE DATOS

Tesis Begoña Díaz de La Noval

File Edit View Insert Format Records Tools Window Help

Type a question for help

Tesis Begoña Díaz de La Noval

Nº Reg. 1 F.Nacimiento 26/03/43 F.Cirugía: 24/02/12 Paridad Multipara Peso 78,00 kg IMC 32,5
F.1ª Consulta 20/12/11 F.Alta: 26/02/12 Menopausia Sí Talla 155 cm

Ginecología 1 **Ginecología 2** **Anatomía Patológica**

AF **AP** **Oncológicos**

☒ ☒ No

☐ Ca Endometrio

☐ Ca Colon

☐ Ca Mama

☐ Ca Ovario

☐ Ca Urológico

☐ Ca Gástrico

☐ Ca HeredoFam

☐ Otro

Histología prequirúrgica

Endometriode

Grado tumoral G1

Método Dgn Histeroscopia

Estudio de Extensión

Eco: Inv. miometrial ≥50% NO

RM: Inv. miometrial ≥50% NO

RM: Adenopatías NO

TC: Adenopatías NO

CA125>30 NO

CA19.9>37 NO

cFIGO IA

cESMO Bajo

Tc99

☒ **Técnica Inyección**

PeriCx 4 c

Loc Drenaje No consta

Volúmen Iny 4 ml

Obturatriz

Dosis Iny. 148 MBq

Iliaco Interno

4 mC

Iliaco Externo

Lateralidad

Gamma Unilateral

Presacro

SPECT Unilateral

Paraaórtico

Nº Total GC 1

Drenaje 2º NO

Cirugía

Tipo de Colorante Azul Metileno

Volúmen Iny 4 ml

Dilución 1/ 10

Técnica de Inyección PeriCx 4 c

Iny. Fúndica NO

Movilizador uterino

Desconoci

Perforación NO

T Cirugía 90 min

Vía Laparoscopia

Linfa Paraórtica

Cirugía HT+DA+GC

GANGLIOS CENTINELA

Lateralidad GC Unilateral

Colorante Unilateral

Tc99 Unilateral

Nº GC Detectados 1

Nº Ganglio Localización 1 Iliaco Común Dcho

Nº Cuent Tc99 21

Colorante Sí

pFIGO IA

pESMO Bajo

Record: 1 of 141

Form View

Tesis Begoña Díaz de La Noval

Nº Reg. 1 F.Nacimiento 26/03/43 F.Cirugía: 24/02/12 Paridad Multipara Peso 78,00 kg IMC 32,5
F.1ª Consulta 20/12/11 F.Alta: 26/02/12 Menopausia Sí Talla 155 cm

Ginecología 1 **Ginecología 2** **Anatomía Patológica**

AF **AP** **Oncológicos**

☒ ☒ No

☐ Ca Endometrio

☐ Ca Colon

☐ Ca Mama

☐ Ca Ovario

☐ Ca Urológico

☐ Ca Gástrico

☐ Ca HeredoFam

☐ Otro

Histología prequirúrgica

Endometriode

Grado tumoral G1

Método Dgn Histeroscopia

Estudio de Extensión

Eco: Inv. miometrial ≥50% NO

RM: Inv. miometrial ≥50% NO

RM: Adenopatías NO

TC: Adenopatías NO

CA125>30 NO

CA19.9>37 NO

cFIGO IA

cESMO Bajo

Tc99

☒ **Técnica Inyección**

PeriCx 4 c

Loc Drenaje No consta

Volúmen Iny 4 ml

Obturatriz

Dosis Iny. 148 MBq

Iliaco Interno

4 mC

Iliaco Externo

Lateralidad

Gamma Unilateral

Presacro

SPECT Unilateral

Paraaórtico

Nº Total GC 1

Drenaje 2º NO

Cirugía

Tipo de Colorante Azul Metileno

Volúmen Iny 4 ml

Dilución 1/ 10

Técnica de Inyección PeriCx 4 c

Iny. Fúndica NO

Movilizador uterino

Desconoci

Perforación NO

T Cirugía 90 min

Vía Laparoscopia

Linfa Paraórtica

Cirugía HT+DA+GC

GANGLIOS CENTINELA

Lateralidad GC Unilateral

Colorante Unilateral

Tc99 Unilateral

Nº GC Detectados 1

Nº Ganglio Localización 1 Iliaco Común Dcho

Nº Cuent Tc99 21

Colorante Sí

pFIGO IA

pESMO Bajo

Record: 1 of 141

Tesis Begoña Díaz de La Noval

Nº Reg.	1	F.Nacimiento	26/03/43	F.Cirugía:	24/02/12	Paridad	Multipara	Peso	78,00 kg	IMC	
		F.1ª Consulta	20/12/11	F.Alta:	26/02/12	Menopausia	Sí	Talla	155 cm	32,5	

Ginecología 1 **Ginecología 2** **Anatomía Patológica**

Tto Adyuvante
Indicado No
Secuencia No
Braquiterapia
Dosis (Gy)
Reducción dosis
RT externa
Dosis (Gy)
Reducción dosis
Quimioterapia
Fármaco
Nº Cidos
Reducción dosis

Morbilidad.Qx
☒ No
☐ Digestiva
☐ Urinaria
☐ Respirat.
☐ Vascular
☐ NRL

Morbilidad PostQx
☒ No
☐ Digestiva
☐ Urinaria
☐ Respirat.
☐ Dolor
☐ NRL
☐ Linfedema
☐ Linfocele
☐ Absceso Linfocele
☐ Ascitis Quilosa
☐ Infección menor
☐ Infección mayor
☐ Pared abdominal
☐ TVP/TEP
☐ Dehiscencia cúp

Seguimiento
Última fecha Estado
28/03/17 Vivo con Cáncer

Comentarios

Recaidas												
Fecha	Desc	Local	LR	Perit	RetrP	ADist	No	Qx	RT	QT	HT	Progresión

Record: 1 of 141

Tesis Begoña Díaz de La Noval

Nº Reg.	1	F.Nacimiento	26/03/43	F.Cirugía:	24/02/12	Paridad	Multipara	Peso	78,00 kg	IMC	
		F.1ª Consulta	20/12/11	F.Alta:	26/02/12	Menopausia	Sí	Talla	155 cm	32,5	

Ginecología 1 **Ginecología 2** **Anatomía Patológica**

Tumor
Tipo histológico: Endometriode
Invasión Linfovacular: NO
Invasión miometrial: No
Medida (mm): 45
Grado tumoral AP: G1
Patología anexial: Sí
Invasión extracapsular: NO

Linfadenectomía
Nº Ganglios Totales Metást. Diám. mayor mm Ganglio Metást.
Pélvica
Paraaórtica

Comentarios

Ganglios Centinela							Nº Total
Nº Ganglio	Localización	Medida (mm)	Peso (mg)	Nº copias	Categoría	Diám. metást.	US
1	Íliaco Común Dcho	2			o realizado		Negativo

Record: 1 of 141